

**CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE UMBRIA**

**Farmacosorveglianza:  
la segnalazione delle sospette reazioni avverse da  
farmaci e vaccini in Umbria nel 2021**

**2022**

A cura di:

*Rosalba Elisabetta Rocchi\**

*Mariangela Rossi\**

*Giampaolo Bucaneve\*§*

\* Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Umbria  
§ Azienda Ospedaliera di Perugia

Fonte dei dati:

- Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA
- VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto

## Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2021

Di seguito sono riportati i dati relativi alle segnalazioni di Reazioni Avverse da Farmaci e Vaccini (generalmente indicate come ADR) avvenute nel corso dell'anno 2021 nella regione Umbria. Come per gli anni passati, per permettere una corretta lettura di Figure e Tabelle, bisogna ricordare che a partire dal Novembre 2018, sono stati apportati alcuni cambiamenti nella modalità di segnalazione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). In particolare, per le Aziende Farmaceutiche è stato definito l'obbligo di inserire le sospette ADR di cui vengono a conoscenza e riguardanti uno o più dei loro prodotti, direttamente nella banca dati europea, Eudravigilance (EV) senza l'intermediazione del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. Questo fatto spiega perché nelle Tabelle e Figure di questo documento compaia, per alcune segnalazioni, l'intestazione "Eudravigilance" (EV).

Il 2021 è stato l'anno caratterizzato dalla massiccia campagna vaccinale anti Covid-19. L'immissione in commercio di nuovi vaccini, di recentissima produzione e con profili di beneficio/rischio da confermare nel corso dell'uso pratico, è stata accompagnata da una estesa campagna di informazione, sia a livello nazionale che locale, tesa a enfatizzare le attività di farmacovigilanza come mezzo per definirne meglio il profilo di sicurezza e tollerabilità. La conseguenza è stata un notevole aumento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse osservate a seguito della somministrazione di queste sostanze, tale da mettere sotto-stress il Sistema Nazionale di Farmacovigilanza.

Nel corso del 2021, in Umbria, sono state effettuate 2.769 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions), di cui 85 sono state direttamente inserite in EV dalle Aziende Farmaceutiche (55 di queste provenienti dalla revisione della letteratura scientifica e quindi non utili ai fini della valutazione di farmacovigilanza).

Rispetto al 2020 il dato del 2021 dimostra un incremento della segnalazione pari al **587%** (403 vs.2769) (vedi **Tabella 1a**, **Tabella 1b** e **Figura 1**).

**Tabella 1°. Numero di segnalazioni suddivise per Azienda Sanitaria/istituzione che ha inserito le ADR nella RNF. Anni 2015-2021**

STRUTTURA SANITARIA	n.° ADR 2015	n.° ADR 2016	n.° ADR 2017	n.° ADR 2018	n.° ADR 2019	n.° ADR 2020	n.° ADR 2021
AIFA	0	0	0	0	0	0	7
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	55	40	81	65	54	103	1002
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	30	69	92	56	70	65	493
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	54	134	158	245	141	165	558
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	17	23	22	13	18	56	516
Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)	10						108
Eudravigilance (EV)				30	26	14	85
<b><i>Totale Regione Umbria</i></b>	<b>166</b>	<b>266</b>	<b>353</b>	<b>409</b>	<b>309</b>	<b>403</b>	<b>2769</b>

Le segnalazioni riferite al Centro Regionale di Farmacovigilanza, in realtà sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per conto delle varie Aziende Sanitarie Locali (ASL) per cui, la tabella 1b presenta il numero delle ADR suddivise per Azienda di pertinenza in base alla residenza effettiva del soggetto che ha presentato l'evento avverso o in base alla Azienda ospedaliera di appartenenza del segnalatore.

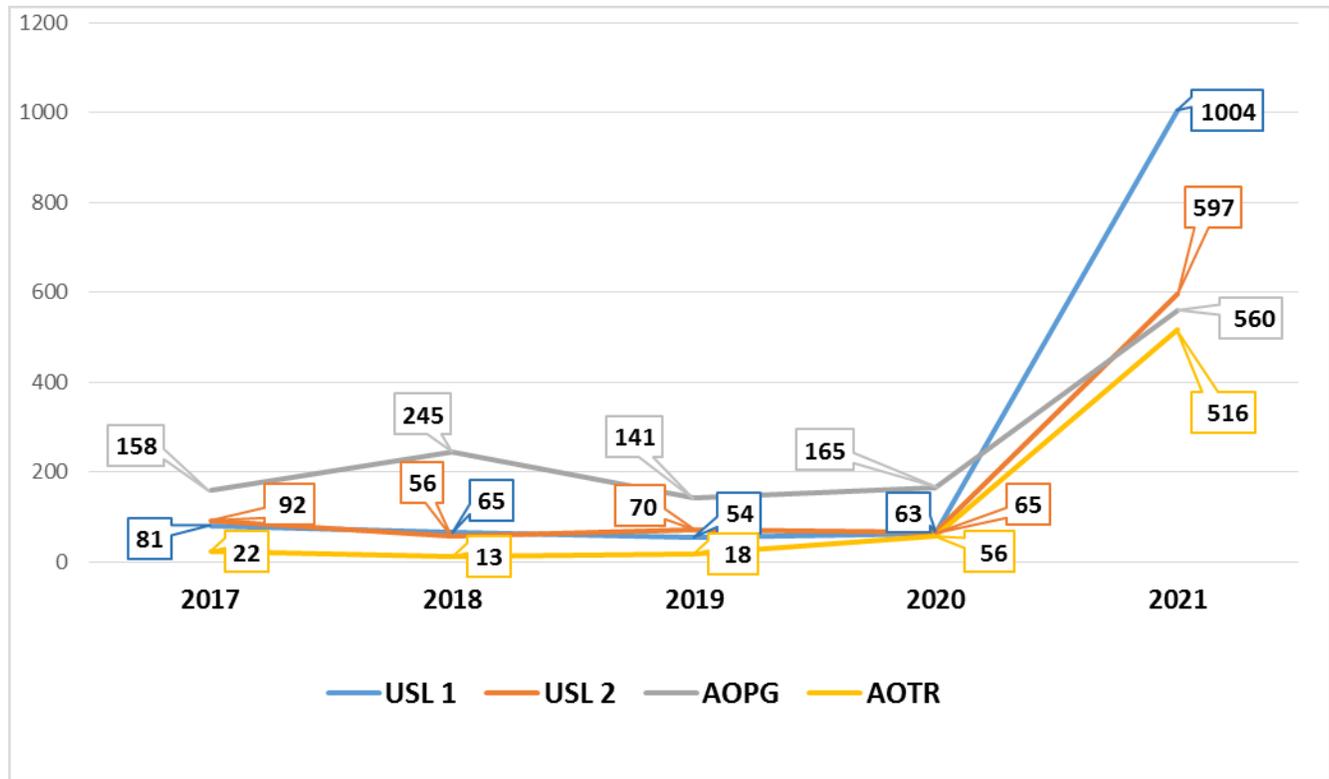
**Tabella 1b. Segnalazioni suddivise per Azienda sanitaria di competenza in base al segnalatore. Confronto 2015-2021**

STRUTTURA SANITARIA	n.° ADR 2015	n.° ADR 2016	n.° ADR 2017	n.° ADR 2018	n.° ADR 2019	n.° ADR 2020	n.° ADR 2021
AIFA	0	0	0	0	0	0	7
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	55	40	81	65	54	103	1004
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	30	69	92	56	70	65	597
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	54	134	158	245	141	165	560
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	17	23	22	13	18	56	516
Eudravigilance (EV)				30	26	14	85
<b><u>Totale Regione Umbria</u></b>	<b>166</b>	<b>266</b>	<b>353</b>	<b>409</b>	<b>309</b>	<b>403</b>	<b>2769</b>

Nel 2021, la media delle segnalazioni per Azienda Sanitaria è stata pari a 669, con un "range" che oscilla tra un massimo di 1004 per l'Azienda USL Umbria n. 1 ed un minimo di 516 per l'Azienda Ospedaliera di Terni.

Nella **Figura 1** viene rappresentato l'andamento negli ultimi 5 anni del numero totale delle segnalazioni di ADR in Umbria, evidenziando il contributo apportato da ciascuna Azienda Sanitaria al totale delle segnalazioni.

**Figura 1. Numero di segnalazioni per Azienda: confronto 2017-2021**



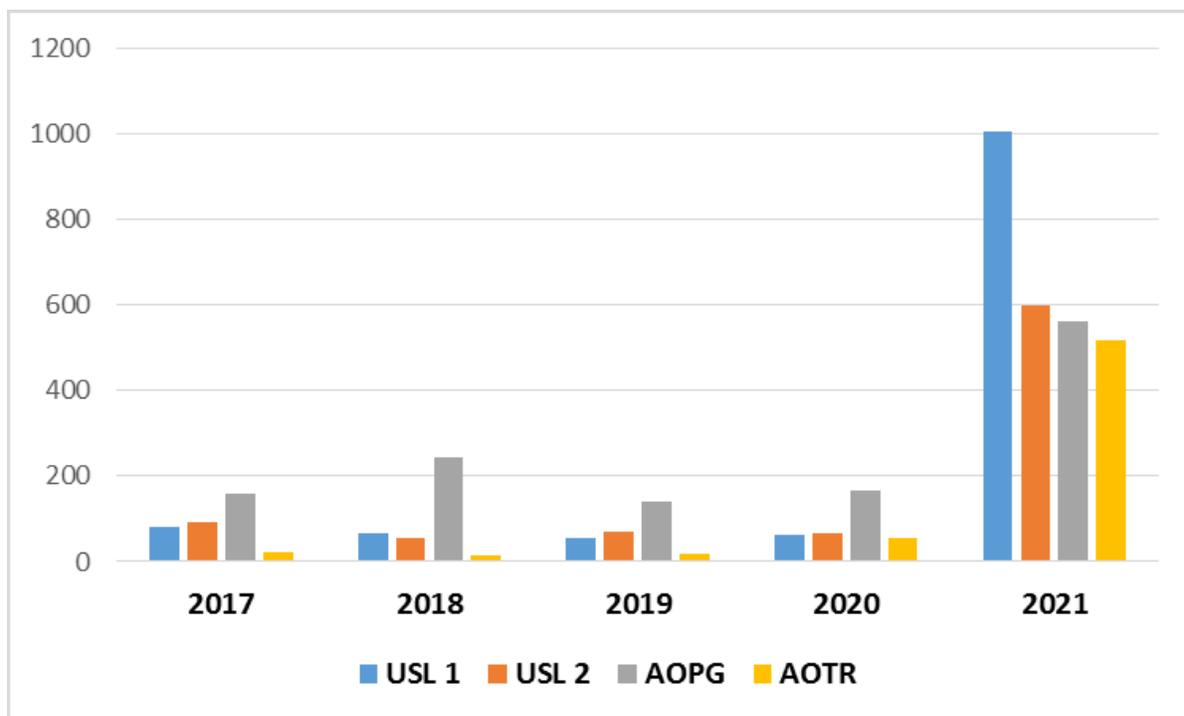
Rispetto agli anni precedenti, salta all'occhio che nel corso del 2021 le segnalazioni sono notevolmente aumentate per tutte le Aziende sanitarie, ma, come prevedibile, in modo più pronunciato per quelle del territorio.

**Tabella 2. Variazione in percentuale del numero delle segnalazioni nel corso del 2021 rispetto al 2020 riferita a ciascuna azienda sanitaria.**

Azienda Sanitaria	Numero ADR 2020	Numero ADR 2021	Δ%
<b>A. USL Umbria 1</b>	103	1004	1494%
<b>A. USL Umbria 2</b>	65	597	818%
<b>Az. Osped. Perugia</b>	165	560	239%
<b>Az. Osped. Terni</b>	56	516	821%
<b>Totale regione Umbria</b>	<b>389</b>	<b>2677</b>	<b>667%</b>

A testimonianza di ciò, il fatto che, a differenza degli anni precedenti, per la prima volta in assoluto a livello regionale, è la USL Umbria 1 ad avere il maggior numero di segnalazioni nel corso del 2021 superando l'Azienda Ospedaliera di Perugia che occupava da decenni il primo posto.

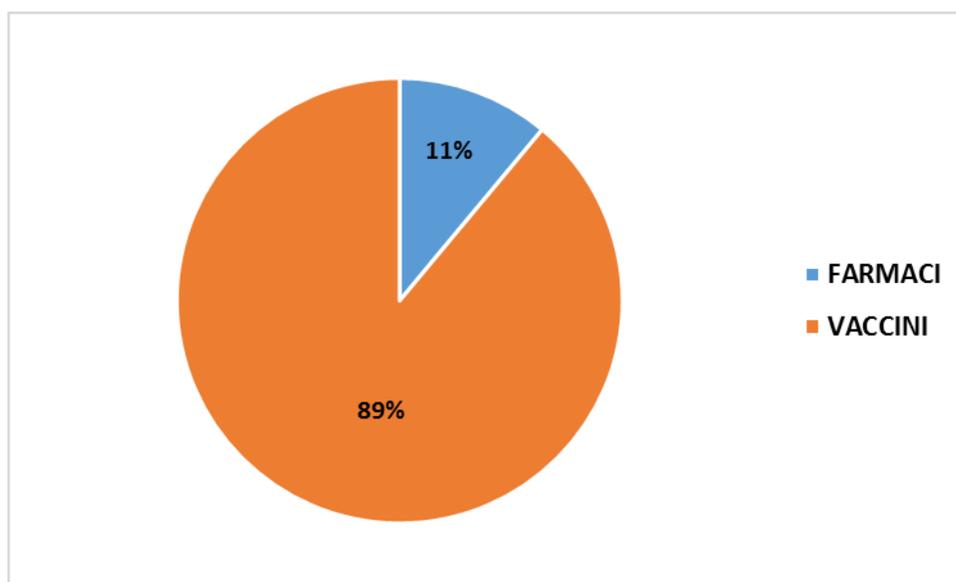
**Figura 2. Contributo di ciascuna Azienda al numero totale di segnalazioni nel tempo. Anni 2017-2021.**



La motivazione di questa situazione è da ricondurre al fatto che a differenza degli altri anni, nel corso del 2021 le ADR pervenute in RNF hanno riguardato i vaccini ed in particolar modo i vaccini anti Covid-19.

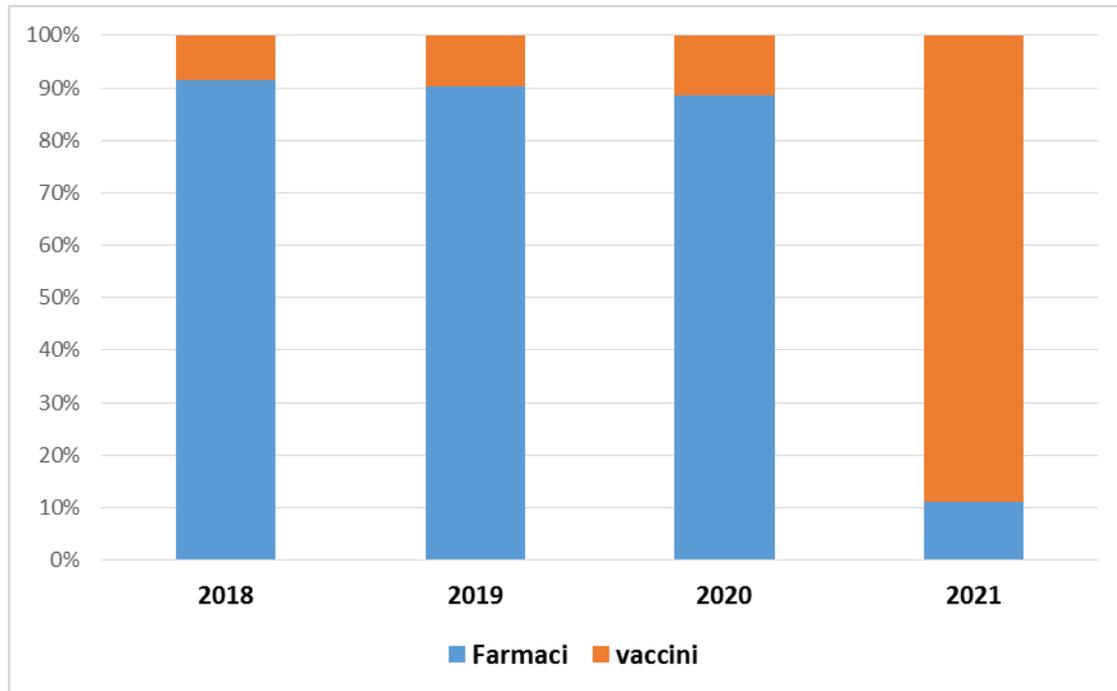
Infatti, le segnalazioni per eventi avversi a vaccini rappresentano l'89% del totale (2463 vs. 306) delle segnalazioni di ADR regionali (**Figura 3**).

**Figura 3. Suddivisione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini.**



E' degno di nota il fatto che, confrontando la distribuzione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini nell'ultimo quadriennio, nel 2021, si è assistito ad una vera e propria inversione di tendenza, che ha visto nelle ADR da vaccini la parte preponderante delle segnalazioni.

**Figura 4. Confronto in percentuale delle segnalazioni da farmaci e da vaccini negli ultimi quattro anni.**



Esaminando esclusivamente le segnalazioni riguardanti i farmaci (**Tabella 3**) si evince come, rispetto agli anni precedenti, la percentuale delle segnalazioni sia lievemente ridotta (-14%) rispetto al 2020, anche se risulta comunque leggermente più elevata (+10%) rispetto al 2019. Questo a dire che l'aumento delle segnalazioni riscontrato per i vaccini, a causa dell'esposizione mediatica della questione, non ha determinato, come in altre occasioni, un effetto di trascinamento sulla segnalazione complessiva delle ADR (includendo un aumento anche delle segnalazioni di ADR interessanti i farmaci).

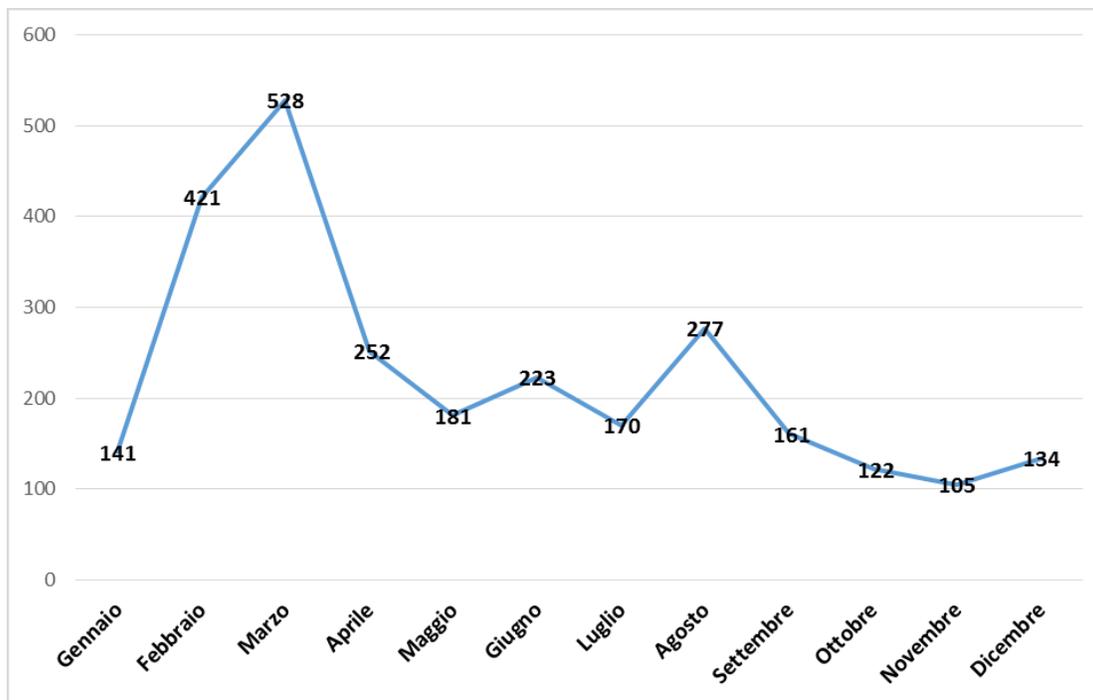
**Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni nell'ultimo triennio con variazione percentuale.**

Tutte le segnalazioni (farmaci+vaccini)				Solo segnalazioni farmaci (vaccini esclusi)					Solo segnalazioni vaccini (farmaci esclusi)				
2019	2020	2021	Δ% 2021 vs. 2020	2019	2020	2021	Δ% 2021 vs. 2020	Δ% 2021 vs. 2019	2019	2020	2021	Δ% 2021 vs. 2020	Δ% 2021 vs. 2019
309	403	2769	587%	279	357	306	-14%	10%	30	46	2463	5224%	8110%

Nella **Figura 5** vengono riportate le variazioni mensili del numero delle segnalazioni regionali. L'andamento rispecchia il dato nazionale ed è essenzialmente legato a quello della stessa campagna vaccinale anti-COVID-19. Infatti si è assistito ad una prima "impennata" nel primo trimestre dell'anno, corrispondente ad un comportamento di maggiore cautela

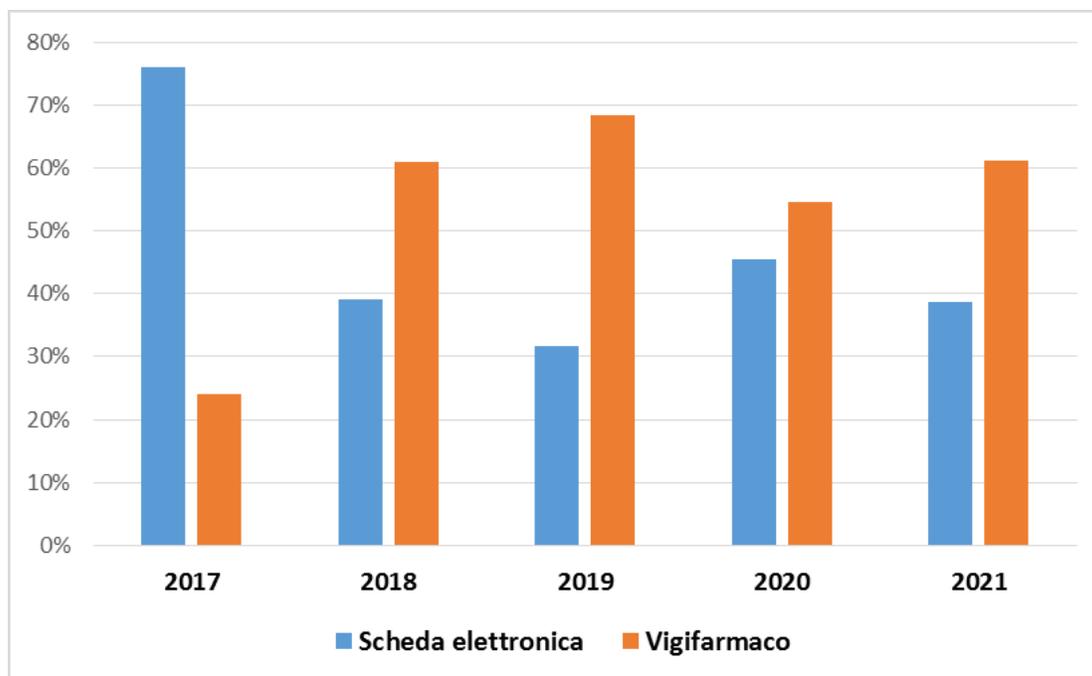
conseguente alla novità della stessa campagna vaccinale, seguita da una fase di riduzione della curva, con andamento altalenante, nei mesi successivi ed solo una lieve ripresa, verso la fine dell'anno, conseguente alla fase di somministrazione delle terze dosi ed all'allargamento della platea vaccinale (bambini 5-11 anni).

**Figura 5. Variazione del numero delle segnalazioni in Umbria nel corso del 2021.**



Relativamente alla modalità di segnalazione, va constatato che il 61% delle segnalazioni relative all'anno 2021 (1701/2769) è stato inserito direttamente on-line, utilizzando il portale [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it). A questo proposito, è interessante notare come, nella regione Umbria, dal 2017 in poi, l'utilizzo del portale online per l'inserimento delle segnalazioni abbia progressivamente e quasi totalmente sostituito la segnalazione su scheda elettronica cartacea (**Figura 6**), facendo classificare l'Umbria tra le regioni con il maggior utilizzo di questo mezzo rispetto al resto d'Italia (dati Agenzia Italiana del Farmaco, 30 Ottobre 2019).

**Figura 6. Confronto nel tempo tra il numero delle segnalazioni inserite on-line (Vigifarmaco) e quelle inserite tramite scheda elettronica. Anni 2017-2021. Umbria**



La **Tabella 4** distingue le ADR verificatesi effettivamente nel 2021 da quelle insorte in anni precedenti ed inserite comunque nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel corso del 2021.

**Tabella 4. Numero di ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2021 suddivise per data di insorgenza.**

Anno di insorgenza delle ADR	ADR inserite nel 2021
2018	1
2019	2
2020	27
2021	2664
non disponibile	75
<b>TOTALE</b>	<b>2769</b>

Le segnalazioni che risultano non avere una data di esordio specifica sono rappresentate da ADR inserite direttamente in Eudravigilance da parte delle Aziende Farmaceutiche.

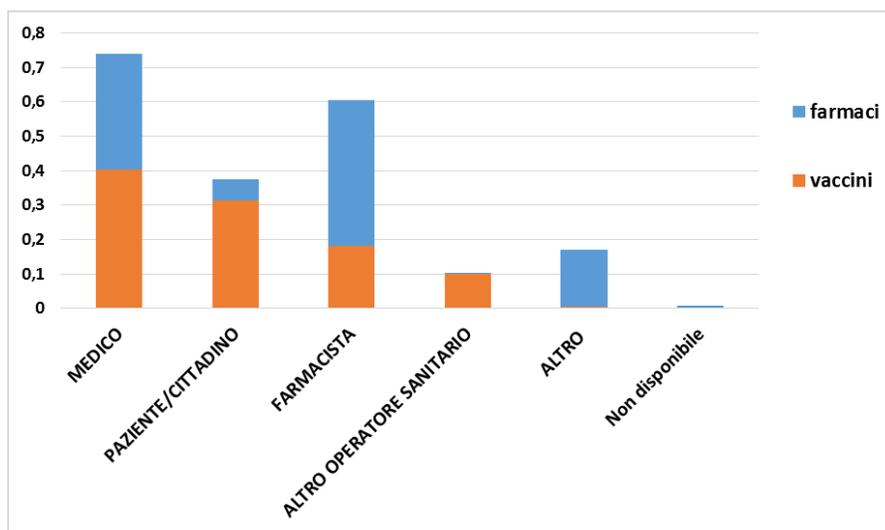
Per quanto riguarda la **tipologia dei segnalatori (Tabella 5 e Figura 7)**, ancora una volta, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione Umbria. Purtroppo, relativamente a questo punto si ricorda che, a partire dal 2018, a causa di un adeguamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza a quella europea (Eudravigilance), non è più possibile distinguere se la segnalazione di ADR provenga da un Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta oppure da un Medico Ospedaliero.

**Tabella 5. Numero di segnalazioni in Umbria nell' anno 2021 suddivise per qualifica del segnalatore**

Fonte	Farmaci e vaccini	Percentuale
MEDICO	1097	40%
PAZIENTE/CITTADINO	789	28%
FARMACISTA	576	21%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	244	9%
ALTRO	61	2%
Non disponibile	2	0%

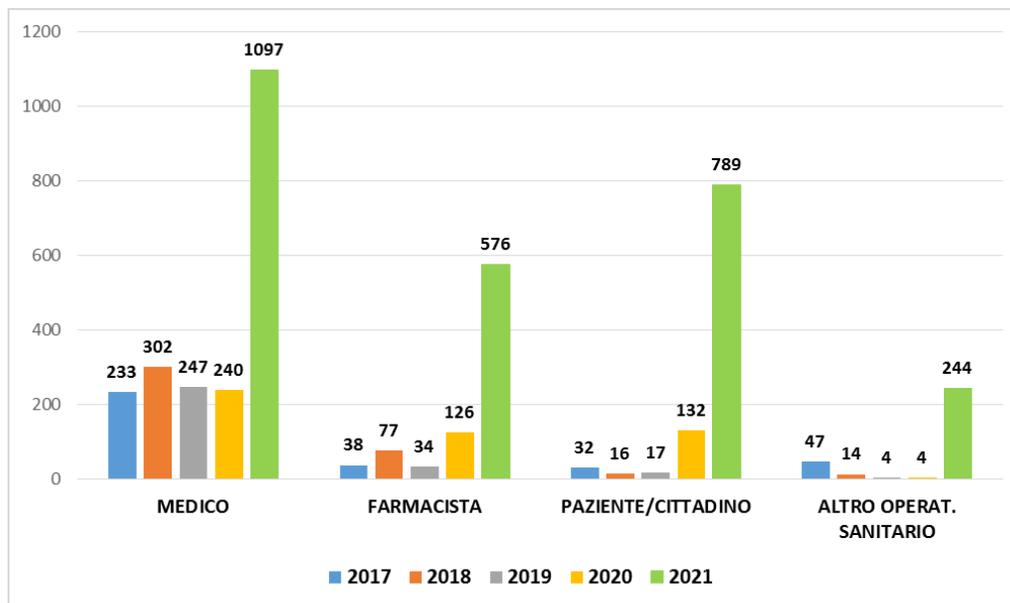
E' interessante paragonare la fonte della segnalazione anche facendo una distinzione tra quelle che sono le segnalazioni che riguardano solo farmaci o solo vaccini. Nella **Figura 6**, vengono riportate in maniera grafica per ogni tipo di segnalatore quanto è stata la componente percentuale della segnalazione tra farmaci e vaccini. In generale il personale medico è quello che ha segnalato di più sia per farmaci che per vaccini, ma si può notare quanto anche sia stato importante il contributo dei pazienti/cittadini anche se prevalentemente rivolto alla segnalazione di ADR da vaccino. Tuttavia, è degno di nota, che la vaccinazione anti-COVID-19, per varie ragioni, ha comportato un importante coinvolgimento della popolazione nella vaccinovigilanza.

**Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini per Fonte di Segnalazione**



Altro dato degno di nota è che negli ultimi anni (**Figura 8**) i Medici, hanno mantenuto costantemente elevato il livello delle segnalazioni, anche se con delle lievi fluttuazioni (del +18% nel 2019 rispetto al 2018 e del +3% nel 2020 rispetto al 2019). Naturalmente il 2021, dato il così elevato livello di segnalazione rispetto agli anni precedenti, ha rappresentato un anno di svolta per l'elevata partecipazione alla segnalazione da parte di tutti gli attori coinvolti nella farmaco/vaccinovigilanza ed in particolare dalla componente rappresentata dai cittadini.

**Figura 8. Numero ADR suddivise per FONTE principale di segnalazione – Anni 2017-2021**



Relativamente ai tassi di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria (**Tabella 6**), per il 2021, il dato raggiunge e supera il valore richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (30 segnalazioni/100.000 abitanti), per avere un sistema di farmacovigilanza efficace essendo pari a 319 ADR/100.000 abitanti. A differenza degli altri anni, l'anomalia data dal gran numero di segnalazioni che ha caratterizzato il 2021, ha permesso il raggiungimento dell'obiettivo richiesto dall'OMS non solo a livello regionale, ma anche a livello di singola Azienda.

Infatti, individuando geograficamente nell'ambito regionale due aree vaste: **l'Area Umbria Centro Nord** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 1 e l'azienda Ospedaliera di Perugia) e **l'Area Umbria Centro-Sud** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 2 e l'azienda Ospedaliera di Terni), il livello adeguato di segnalazioni rapportate alla densità di popolazione è raggiunto ovunque (**Figura 9 e Tabella 6**).

**Figura 9. Distribuzione delle Segnalazioni di ADR nel territorio regionale umbro**



**AREA UMBRIA CENTRO NORD:**

493.960 Abitanti: **1.564 segnalazioni**  
**316 segnalazioni/100.000 abitanti**



**AREA UMBRIA CENTRO SUD:**

371.492 Abitanti: **1.113 segnalazioni**  
**299 segnalazioni/100.000 abitanti**



**Tabella 6. Relazione numero segnalazioni/ abitanti anno 2021**

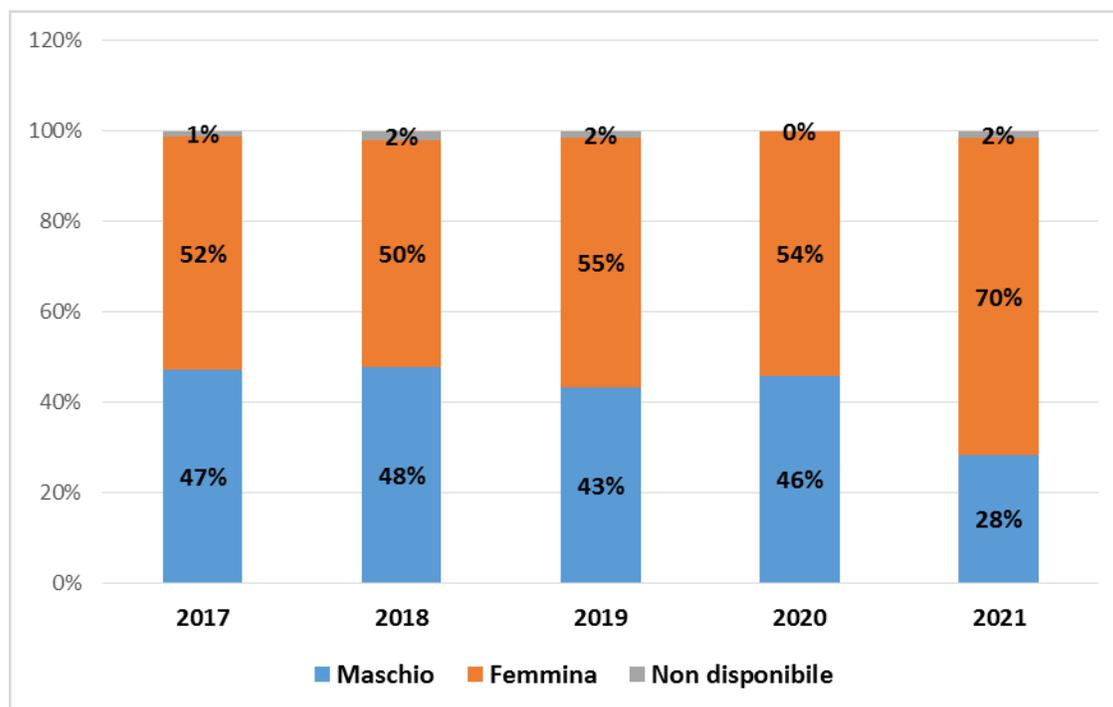
AZIENDA SANITARIA	ADR	Popolazione*	ADR per 100.000ab.
USL UMBRIA 1	1.004		204
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	560		
<b>AREA UMBRIA Centro Nord</b>	<b>1.564</b>	<b>493.960</b>	<b>316</b>
USL UMBRIA 2	597		99
AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA - TERNI	516		
<b>AREA UMBRIA Centro Sud</b>	<b>1.113</b>	<b>371.492</b>	<b>299</b>
<b>TOTALE (Regione Umbria 2021) incluso EV e AIFA (92 casi)</b>	<b>2.769</b>	<b>865.452</b>	<b>319</b>

(Fonte: \*Censimento ISTAT Popolazione residente al 1° Gennaio 2022).

### **DISTRIBUZIONE PER SESSO E FASCE DI ETÀ'**

La **Figura 10** illustra l'analisi delle ADR per **sex**. Come per gli anni passati, nel 2021, anche in Umbria, vi è stata una prevalenza di reazioni avverse ad almeno un farmaco nel sesso femminile (1938 F vs. 787 M)<sup>1-7</sup>. Il rapporto femmine/maschi è risultato pari a 2,46, valore questo quasi raddoppiato rispetto all'anno scorso che era di 1,17. Il dato della regione Umbria è in linea con il valore nazionale e con quello di altri Paesi europei come riferito nel rapporto annuale AIFA sulle vaccinazioni Covid-19 (dato nazionale: 70% sesso femminile, 29% sesso maschile, 1% non disponibile)<sup>10</sup>.

**Figura 10. Numero di segnalazioni suddivise per sesso. Periodo 2017-2021 Umbria**



Nella **Tabella 7** viene riportato il numero delle segnalazioni distribuite per fasce di età.

A differenza degli anni precedenti, dove l'età più colpita era quella superiore ai 65 anni, il 2021 risente sicuramente delle conseguenze della campagna vaccinale anti-COVID-19, che ha visto coinvolto in maniera progressiva l'intera popolazione e in maniera massiccia quella adulta (tra i 18 e i 64 anni), che rappresenta più dell'80% delle segnalazioni. Il dato è

perfettamente in linea con l'andamento nazionale, come riferito nell'ultimo rapporto AIFA sull'analisi delle segnalazioni dei vaccini anti Covid-19<sup>10</sup>. Una possibile spiegazione può essere la maggior capacità da parte del cittadino adulto di segnalare sospette reazioni avverse in autonomia rispetto ai più anziani, che soprattutto in situazioni di non gravità, non segnalano o, eventualmente, dipendono da altri per segnalare le ADR.

Va fatto notare che la maggior parte dei casi in cui l'età del paziente non è stata specificata proviene da segnalazioni inserite direttamente nel database europeo Eudravigilance da Aziende Farmaceutiche come previsto dall'attuale normativa.

**Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni 2021 per fascia d'età**

Fascia età	N. di ADR	Percentuale
NEONATO (0-1m)	0	0
INFANTE (2m-3a)	12	0,4%
BAMBINO (4a-11a)	3	0,1%
ADOLESCENTE (12a-17a)	32	1,2%
ADULTO (18a-64a)	2231	80,6%
ANZIANO (≥65a)	470	17,0%
NON DISPONIBILE	21	0,8%
<b>TOTALE</b>	<b>2769</b>	<b>100%</b>

#### **GRAVITA'**

Nelle **Tablelle 8 e 9** sono riportate le segnalazioni dell'anno 2021 suddivise per criterio di gravità e per ASL di provenienza includendo anche il dato dei decessi correlati. Del totale delle 2.769 segnalazioni di sospette ADR raccolte nel 2021, il 17,6% (487/2769 segnalazioni) ha riguardato eventi classificabili come gravi, di cui quasi l'8% ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione (217/2679).

**Tabella 8. Totale delle segnalazioni 2021 suddivise per criterio di gravità**

Criterio Gravità	N° ADR (%)
<b>NON GRAVE</b>	<b>2.282 (82,4%)</b>
<b>GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE</b>	<b>217 (7,8%)</b>
<b>GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE</b>	<b>195 (7%)</b>
<b>GRAVE - PERICOLO DI VITA</b>	<b>21 (0,8%)</b>
<b>GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE</b>	<b>18 (0,7%)</b>
<b>GRAVE - DECESSO</b>	<b>*36 (1,3%)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>2.769</b>

*Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N°8 della scheda unica (morte, ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, pericolo di vita), sia alla natura dell'evento avverso che può essere di per sé grave, secondo i criteri stabiliti dall'OMS.*

*\*Dei 36 decessi riferiti, 10 sono stati inseriti direttamente in EV dalle aziende farmaceutiche e recuperati dalla letteratura scientifica, come da normativa di farmacovigilanza europea. Si tratta di decessi avvenuti nel corso di uno studio sperimentale in ambito onco-ematologico e riguardano l'utilizzo di un farmaco.*

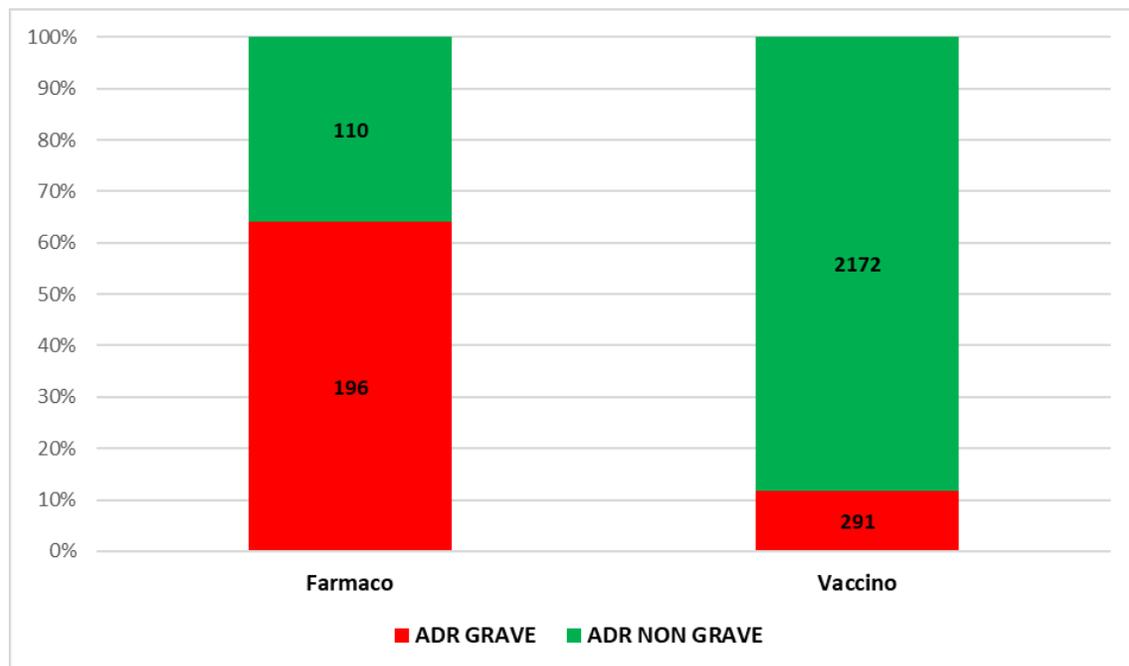
**Tabella 9. Segnalazioni 2021 suddivise per gravità e per ASL/AO di insorgenza**

Struttura Sanitaria	ADR Gravi	ADR Non gravi	Totale	Decessi	% decessi sul totale di ADR Gravi
USL UMBRIA 1	164	840	1004	15	9,1%
USL UMBRIA 2	60	537	597	4	6,6%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	46	514	560	0	0
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	147	369	516	7	4,7%
AIFA	0	7	7	0	0
EUDRAVIGILANCE	70	15	85	10	14,2%
<b>TOTALE</b>	<b>487</b>	<b>2.282</b>	<b>2.769</b>	<b>36</b>	<b>7,3%</b>

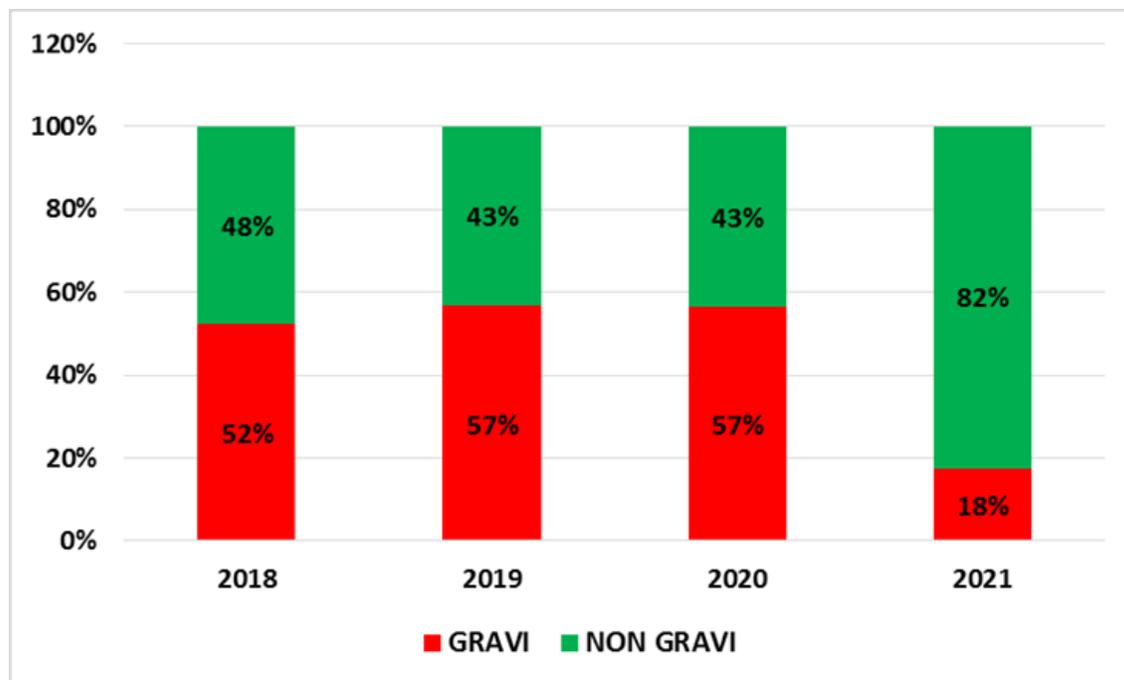
Nella **figura 11** vengono messe a confronto le segnalazioni gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini.

Nel confronto con gli anni precedenti, esprimendosi in termini percentuali, il totale delle segnalazioni di reazioni avverse considerate gravi ha avuto un decremento ed in particolare rispetto al 2020 il calo è stato del 69% (18% vs 57%) (**Figura 12**).

**Figura 11. Rappresentazione grafica delle ADR gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini nel 2021 in Umbria.**

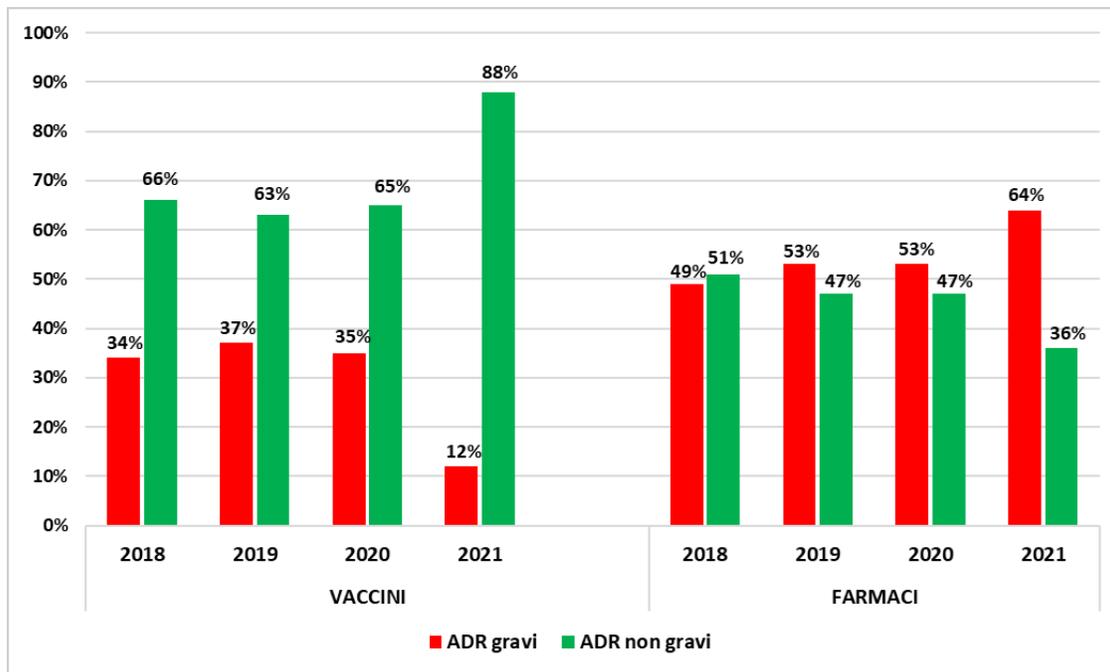


**Figura 12. Rappresentazione delle ADR Gravi e Non gravi espresse in percentuale sul totale delle segnalazioni per anno. Confronto anni 2018-2021**



La **figura 13** mette a confronto, in valore percentuale, le ADR gravi riferite a farmaci e a vaccini inserite nella RNF dal 2018 al 2021. Negli ultimi anni le percentuali di ADR gravi riferite a farmaci e a vaccini hanno più o meno seguito un andamento costante con piccole oscillazioni tra un anno e l'altro. Nel 2021 le segnalazioni gravi riferite a vaccini si sono ridotte del 66% (passando dal 35% al 12%) rispetto all'anno precedente, mentre le segnalazioni non gravi sono aumentate del 35% (dal 65% all' 88%). Per quanto riguarda i farmaci invece il 2021 rispetto al 2020 ha visto un incremento delle segnalazioni gravi del 21% (dal 64% al 85%) ed una riduzione delle non gravi del 23% (dal 36% al 15%).

**Figura 13. Confronto dell'andamento delle ADR gravi riguardanti farmaci e vaccini dal 2018 al 2021**



## **ESITO**

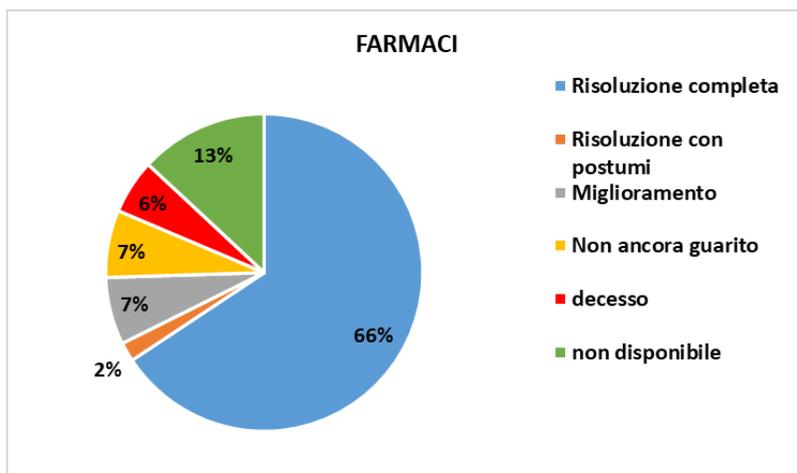
Relativamente all'esito di tutte le segnalazioni inserite in Rete nel corso del 2021, nella **Tabella 10**, viene riportato il dato suddiviso per Azienda territoriale o ospedaliera di appartenenza sia in numero assoluto che in percentuale. Anche in questo caso la comparsa della voce Eudravigilance, indica la quota di segnalazioni insorte nel territorio umbro, ma segnalate ed inserite direttamente nel data-base europeo da parte della Azienda Farmaceutica produttrice del farmaco sospettato come responsabile della stessa reazione. Sempre relativamente all'esito, va notato che nell' 83 % dei casi la reazione avversa ha avuto esito favorevole e nel 2% dei casi di ADR l'esito si è associato a postumi. Ancora una volta, anche per questo tipo di dato, il maggior numero di ADR in cui l'esito della reazione non è disponibile, proviene dalle segnalazioni inserite in Eudravigilance dalle Aziende Farmaceutiche.

**Tabella 10. Segnalazioni 2021 suddivise per Azienda di segnalazione e per esito.**

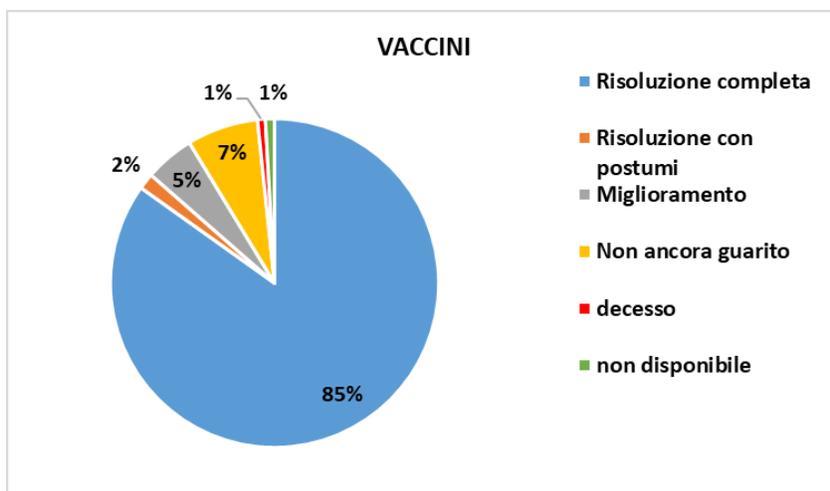
Esito della ADR	Risoluzione completa	Risoluzione con postumi	Miglioramento	Non ancora guarito	Decesso	Non disponibile
AUSL UMBRIA N. 1	786	19	74	105	15	5
AUSL UMBRIA N. 2	520	18	29	24	4	2
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	516	2	11	26	0	5
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI	442	6	24	35	7	2
AIFA	6	0	0	1	0	0
EUDRAVIGILANCE	21	0	3	3	10	48
<b>TOTALE</b>	<b>2.291</b> <b>(83%)</b>	<b>45</b> <b>(2%)</b>	<b>141</b> <b>(5%)</b>	<b>194</b> <b>(7%)</b>	<b>36</b> <b>(1%)</b>	<b>62</b> <b>(2%)</b>

Le **Figure 14 a e b** danno una rappresentazione grafica dell'esito delle segnalazioni distinguendo tra farmaci e vaccini.

**Figura 14 a. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti farmaci.**



**Figura 14 b. Rappresentazione grafica, in percentuale, dell'esito delle segnalazioni di ADR riguardanti vaccini.**



## DECESSI

Per quanto riguarda la mortalità generale segnalata come cronologicamente associata alla somministrazione di un farmaco o di un vaccino, la **tabella 11**, mette in evidenza un andamento grosso modo simile tra il periodo precedente alla pandemia e alla campagna vaccinale e quelli successivi.

**Tabella 11. Mortalità generale negli anni rispetto al totale delle segnalazioni (gravi e non gravi). Confronto 2018-2021**

Anni	N. decessi/totale ADR	Percentuale decessi sul totale delle segnalazioni
2018	2/409	0,5%
2019	8/309	2,6%
2020	11/403	2,7%
2021	36/2769	1,3%

**Tabella 12. Mortalità negli anni rispetto alle sole ADR gravi. Confronto 2018-2021.**

Anni	N. decessi/ totale ADR GRAVI	Percentuale decessi su ADR GRAVI
2018	2/214	0,9%
2019	8/175	4,6%
2020	11/228	4,8%
2021	36/487	7,4%

I decessi inseriti dalle Aziende farmaceutiche e derivanti dalla letteratura scientifica, cioè da pubblicazioni di sperimentazioni su farmaci o su vaccini, nel periodo considerato sono in totale 11, (1 nel 2019 e 10 nel 2021), tutti riguardanti uno stesso studio in ambito onco-ematologico che ha per oggetto un farmaco. La **tabella 13** riporta il dato dei decessi “ripulito” dal fattore “letteratura scientifica” che rappresenta un elemento confondente. Per lo stesso motivo, cioè perché confondenti nella valutazione finale, vanno esclusi **6 decessi** che sono stati recuperati dai database regionali nel corso di un progetto di valutazione dell’efficacia dei vaccini anti Covid-19 nel tempo. In questo caso, infatti non si tratterebbe di segnalazione spontanea, ma in qualche modo “indotta”. Quest’ultima evenienza, anche se interessa un numero relativamente limitato di soggetti, può effettivamente alterare l’interpretazione dei risultati. Allo scopo di esprimere la situazione escludendo possibili fattori di confondimento, la **Tabella 13** quindi riporta il dato dei decessi, eliminando anche questo secondo fattore confondente.

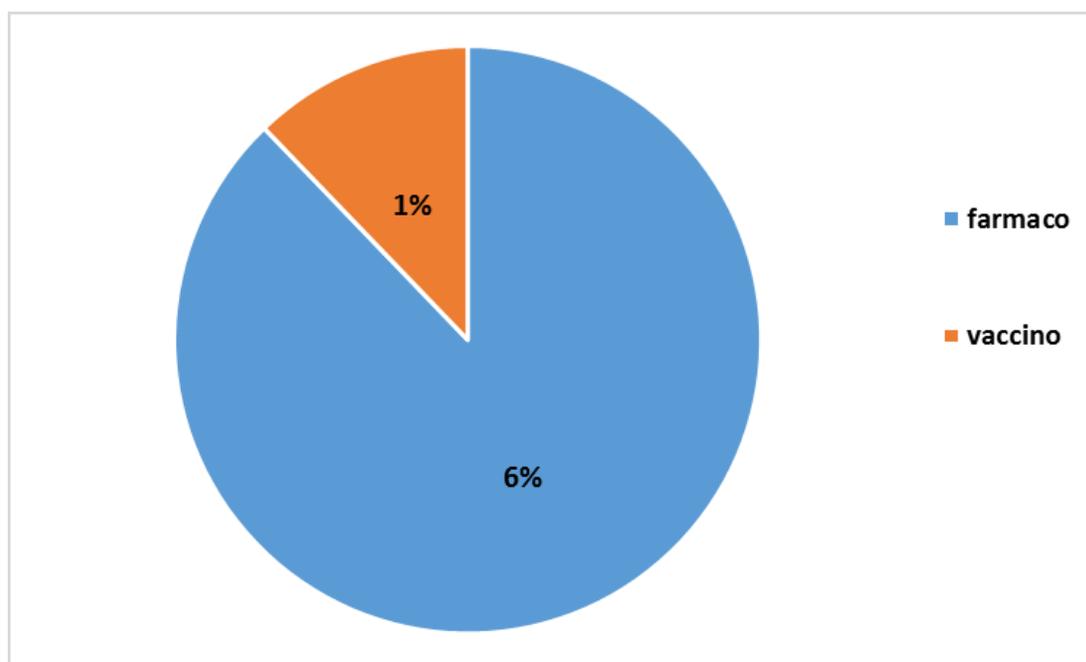
In tutti modi, la mortalità generale, nella regione Umbria associata alla segnalazione di un ADR è del **4,1% rispetto a tutte le segnalazioni gravi, un dato, questo, che è in linea con quanto già riportato per gli anni precedenti.**

**Tabella 13. Mortalità negli anni riferita alle sole ADR GRAVI escludendo i casi derivati dalla letteratura scientifica e quelli recuperati da database regionali. Confronto 2018-2021.**

Anni	N. decessi/ totale ADR GRAVI (Esclusa la letteratura e i casi provenienti da database regionali)	Percentuale decessi su ADR GRAVI (Esclusa la letteratura e i casi provenienti da database regionali)
2018	2/214	0,9%
2019	7/175	4,0%
2020	11/228	4,8%
2021	20/487	4,1%

Differenziando le segnalazioni, quelle che presentano nell’esito la parola “decesso” e hanno come principio attivo sospetto un farmaco rappresentano il 6% del totale delle segnalazioni da farmaco (17/306), mentre tra le ADR relative ai soli vaccini, l’esito decesso è presente nell’1% delle segnalazioni (19/2463). Nella **Figura 15** viene rappresentata in maniera grafica il rapporto dei decessi per i quali esiste almeno una correlazione temporale con una ADR riferita ad un farmaco o a un vaccino

**Figura 15. Percentuale di segnalazioni riferite a farmaci o vaccini che presentano come esito il decesso. Anno 2021**



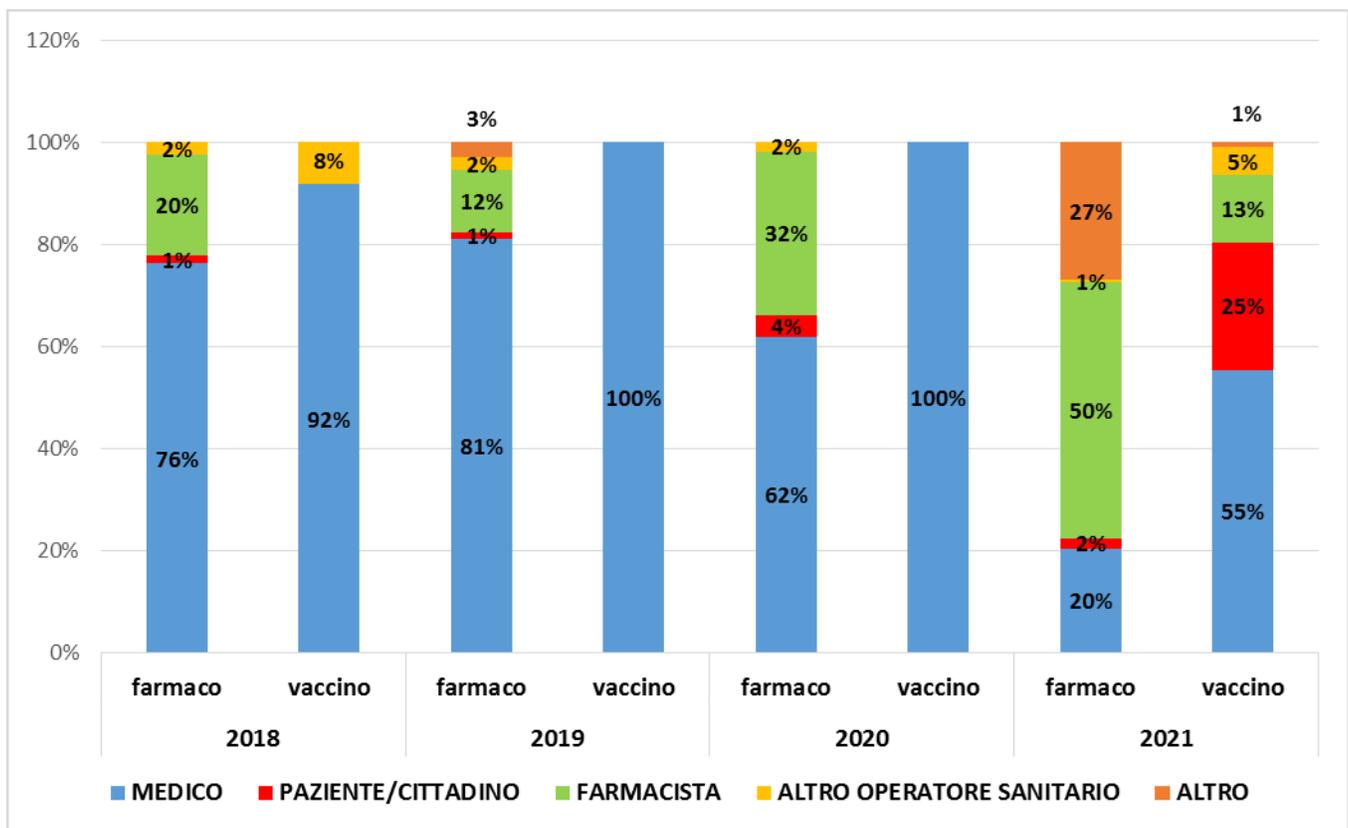
Per quanto riguarda i decessi, cronologicamente correlati alla somministrazione di farmaci, l’età media della popolazione coinvolta è di 60 anni. Si tratta di pazienti affetti da patologie oncologiche o cardiovascolari gravi. Nella maggior parte dei casi, il processo di ricostruzione della correlazione causale con la somministrazione del farmaco è complesso e di difficile valutazione. Quattordici (14) eventi derivano da studi specifici di tipo osservazionale e sono associati ad eventi emorragici maggiori in corso di terapia con anticoagulanti orali o a eventi correlati alla somministrazione di chemioterapici.

Nei decessi correlati cronologicamente ai vaccini, l'età media della popolazione coinvolta è di 83 anni. Si tratta di soggetti con polipatologie correlate all'età ed in terapia contemporanea con numerosi farmaci. La correlazione con la somministrazione del vaccino è essenzialmente solo di tipo temporale.

### **FONTE della segnalazione di ADR GRAVI**

La distribuzione per tipo di segnalatore tra le ADR gravi nel corso degli anni è rappresentata nella **figura 16**. È interessante notare come fino al 2021 la segnalazione di eventi avversi gravi riferiti a vaccini sia stata essenzialmente prerogativa del personale medico e sanitario, mentre nel corso del 2021 la segnalazione del cittadino rappresenta un quarto del totale. Molto spesso, però, il giudizio di gravità dato dal cittadino non corrisponde ad una reale gravità in senso clinico. Tuttavia, per la normativa di farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practice, Module VI), il giudizio del segnalatore, anche se a volte del tutto arbitrario, non può essere modificato, questo per garantire, secondo un principio di massima cautela, un approccio più conservativo nel continuo monitoraggio del rapporto beneficio/rischio di farmaci e vaccini.

**Figura 16. Distribuzione del tipo di segnalatore tra le ADR gravi da farmaci e da vaccini. Confronto anni 2018-2021**



### **FOLLOW-UP**

Una delle attività svolte dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza è la verifica che, per tutte le segnalazioni raccolte, esista, ove possibile reperirlo, un giudizio di esito. Questo impegna gli stessi Responsabili ad un "follow-up" di tutte le segnalazioni spontanee per le quali, il segnalatore abbia espresso i seguenti giudizi: "miglioramento", "non ancora guarito"

o “esito non disponibile”. Nel corso del 2021, sono state perse al “follow-up” 397 segnalazioni, pari al 14% del totale (Tabella 14). Premettendo che le ADR inserite da AIFA o da Aziende farmaceutiche non possono essere aggiornate o modificate da altre Azienda sanitarie o dal Centro Regionale di Farmacovigilanza, considerando solo le segnalazioni provenienti dalle Aziende Sanitarie dell’Umbria, la percentuale effettiva di ADR perse al follow-up scende a livello regionale al 13% (342/2.677) come riportato in Tabella 15.

Il tasso di perdita al “follow up” dei casi di ADR rappresenta uno degli indici di qualità della segnalazione e di “performance” dell’Azienda Sanitaria. Nel 2021 l’Azienda USL Umbria 1 è quella che ha una percentuale maggiore di schede non concluse.

**Tabella 14. Numero totale di segnalazioni perse al follow-up nel corso del 2021.**

Azienda	ADR perse al Follow-up	Totale ADR inserite nella RNF nel 2021	Percentuale di ADR perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell’anno
AUSL UMBRIA N. 1	184	1004	46,3%
AUSL UMBRIA N. 2	55	597	13,9%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	42	560	10,6%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	61	516	15,4%
AIFA	7	7	0,3%
EUDRAVIGILANCE	85	85	13,6%
<b>TOTALE</b>	<b>397</b>	<b>2.769</b>	<b>14,3%</b>

**Tabella 15. Numero di segnalazioni provenienti dal territorio umbro perse al follow-up. Anno 2021**

Azienda	ADR perse al Follow-up	Totale ADR inserite nella RNF nel 2021	Percentuale di ADR perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell’anno
AUSL UMBRIA N. 1	184	1004	54%
AUSL UMBRIA N. 2	55	597	16%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	42	560	12%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	61	516	18%
<b>TOTALE</b>	<b>342</b>	<b>2.677</b>	<b>13%</b>

In realtà, le segnalazioni definite come “perse al follow-up”, non sono dovute al mancato controllo nell’esito della ADR da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza, ma piuttosto a due fattori fondamentali:

- 1) in molti casi, il quadro sintomatologico segnalato, peraltro quasi mai correlato, in senso stretto, al farmaco o al vaccino sospetto, tende a non risolversi nell’arco di breve tempo e, a volte, necessita di mesi di monitoraggio per

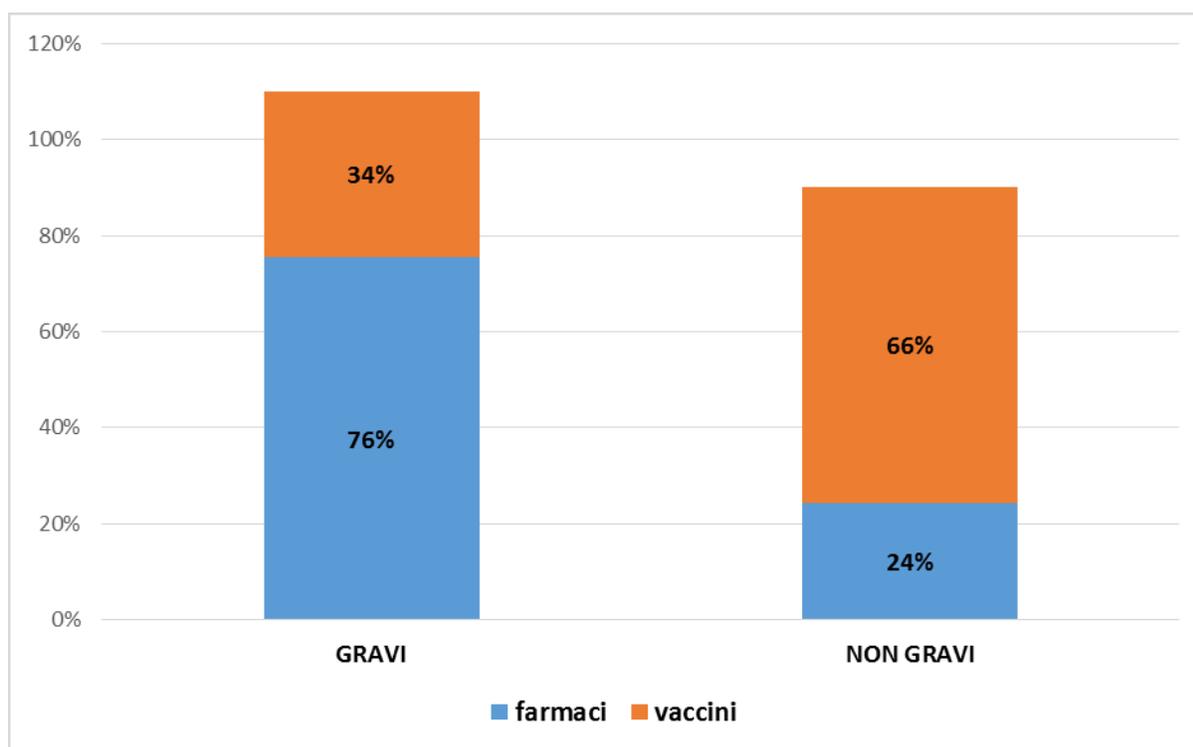
accertarne la risoluzione. Questo prolunga i tempi di risposta e/o favorisce la perdita al “follow-up” del soggetto interessato;

- 2) nonostante le sollecitazioni da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza, manca la risposta del segnalatore a fornire le informazioni mancanti. Questo fenomeno è stato molto frequente quest’anno, in coincidenza del grande numero di segnalazioni pervenute da cittadini.

Va comunque considerato che, il 57% (227/397) delle segnalazioni non concluse risulta essere “non grave” e tra queste il 50% delle schede (113/227) proviene da paziente/cittadino. Dall’altra parte, invece, il maggior numero di schede di segnalazione di ADR gravi non concluse (39% di tutte le ADR gravi - 67/170), proviene da segnalazioni provenienti da medici.

Nella **Figura 17** viene rappresentata la distribuzione percentuale delle ADR gravi e non gravi non concluse suddivise tra farmaci e vaccini. Tra le ADR gravi il 76% (62/82) riguarda farmaci, mentre tra le non gravi il 66% (207/315) riguarda i vaccini.

**Figura 17. ADR non concluse: distribuzione tra farmaci e vaccini delle ADR suddivise per gravità.**



## **REAZIONI AVVERSE**

Nella **Tabella 16** è riportato, in ordine decrescente di valore assoluto e percentuale, la sede anatomica [secondo il sistema MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) \*] interessata nel corso degli gli eventi avversi segnalati durante l’anno 2021. Il totale degli eventi/sedi riportati nella tabella (nr. 6.577) non corrisponde al totale delle singole segnalazioni (nr. 2.769) in quanto in ogni singola scheda di segnalazione potevano essere presenti più sedi anatomiche interessate. Come si evince dalla stessa **Tabella 17**, ai primi posti troviamo le reazioni interessanti quadri patologici sistemici e

coinvolgenti la sede di somministrazione del farmaco, quelle riguardanti il Sistema Nervoso e quelle interessanti l'apparato muscoloscheletrico, che rappresentano nel loro insieme circa il 60% del totale. A seguire, le manifestazioni a carico dell'apparato gastroenterico (7%), di cute e sottocute (5%), del sistema emolinfopoietico e le infezioni (4%). Il restante 20% delle reazioni è distribuito nell'ambito di tutti gli altri organi ed apparati. Va sottolineato che, rispetto al 2020, si riscontra una certa variazione nella distribuzione delle sedi interessate, infatti quest'anno prevalendo la segnalazione relativa ai vaccini, le sedi più colpite sono quelle più caratteristicamente sede di effetti collaterali più comuni dei vaccini (sede di somministrazione, sintomatologia sistemica, coinvolgimento del sistema nervoso e muscoloscheletrico). (Figura 17.)

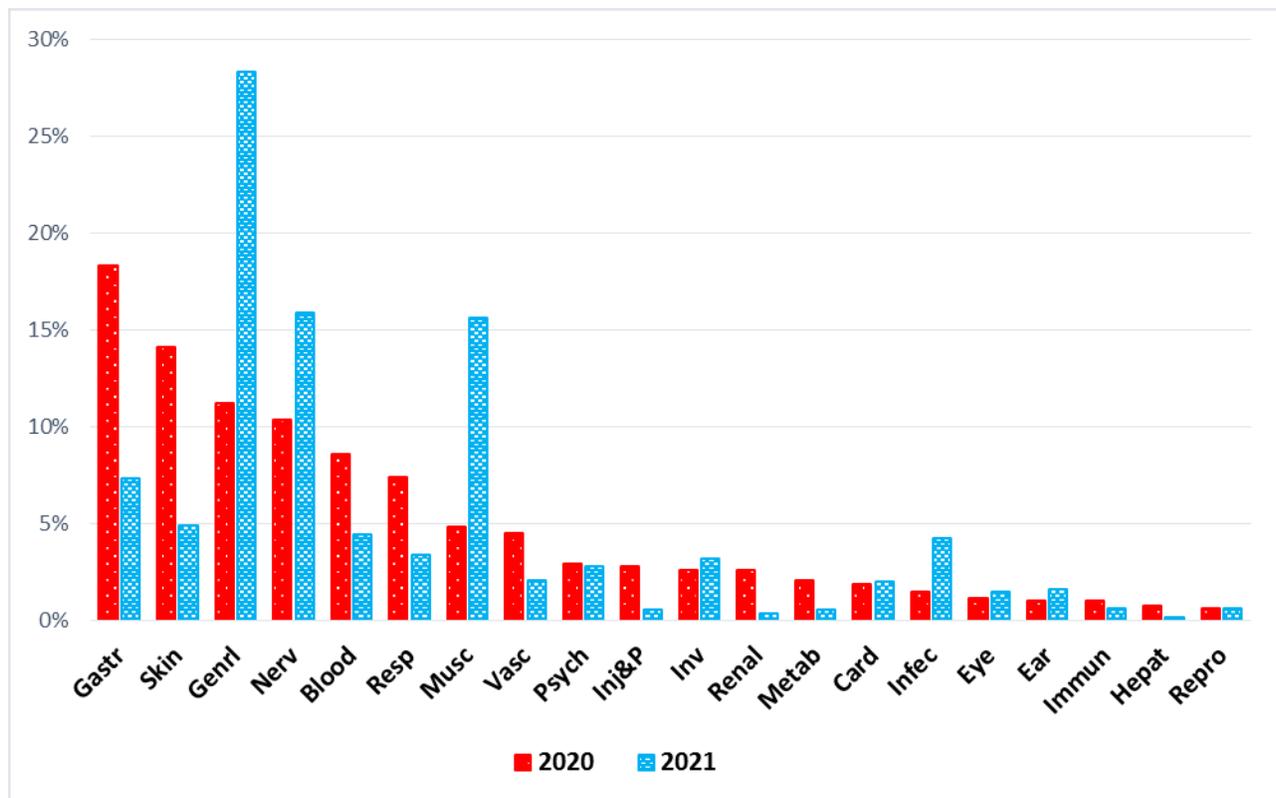
**Tabella 16. Distribuzione delle segnalazioni per System Organ Class (SOC) in Umbria. Anno 2021**

MedDRA SOC* (Abbreviazione)	Numero casi	Percentuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL)	1.857	28,2%
Patologie del sistema nervoso (NERV)	1.044	15,9%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC)	1.024	15,6%
Patologie gastrointestinali (GASTR)	480	7,3%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (SKIN)	321	4,9%
Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD)	292	4,4%
Infezioni ed infestazioni (INFEC)	278	4,2%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (RESP)	222	3,4%
Esami diagnostici (INV)	210	3,2%
Disturbi psichiatrici (PSYC)	181	2,8%
Patologie vascolari (VASC)	135	2,1%
Patologie cardiache (CARD)	130	2,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto (EAR)	106	1,6%
Patologie dell'occhio (EYE)	98	1,5%
Disturbi del sistema immunitario (IMMUN)	41	0,6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella (REPRO)	40	0,6%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura (INJ&P)	37	0,6%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione (METAB)	36	0,5%
Patologie renali e urinarie (RENAL)	25	0,4%
Patologie epatobiliari (HEPAT)	9	0,1%

\*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è un dizionario di terminologia medica utilizzato dalle autorità regolatorie per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano ed è anche il dizionario internazionale per la classificazione di eventi avversi da farmaco. E' organizzato in categorie, disposte in ordine gerarchico, che partono da ambiti più generali fino a definizioni più specifiche ed univoche.

La Classificazione Sistemica Organica, SOC, rappresenta il livello più alto della gerarchia MedDRA e fornisce il concetto più ampio per il recupero dei dati. In essa sono presenti classificazioni per sede di manifestazione (per es. patologie cardiache), per eziologia (per es. Infezioni e infestazioni) o per scopo (per es. Procedure mediche chirurgiche).

**Figura 17. Differenza nella distribuzione delle sedi anatomiche interessate, confronto tra 2020 e 2021**



## **FARMACI**

Sebbene la parte più ingente di segnalazioni, nel corso del 2021, ha riguardato essenzialmente i vaccini, appartenenti alla classe J07, di seguito sono riportate le segnalazione in cui sono risultati implicati, esclusivamente, i farmaci.

La **Figura 18** riporta le segnalazioni effettuate in Umbria nel 2021, specificando la classe di farmaci interessata utilizzando la Classificazione ATC per 1°livello (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica) espresse in percentuale.

A tale proposito, per una corretta lettura della Tabella, va ricordato che, il totale dei principi attivi coinvolti (nr. 173) non corrisponde al totale delle segnalazioni accumulate nel corso del 2021 (nr. 306), in quanto, uno stesso principio attivo può essere coinvolto in più di una segnalazione. Nella figura 11, come già premesso sono stati eliminati i principi attivi appartenenti alla classe J07 (vaccini).

La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2021 è stata quella dei **Farmaci per sangue ed organi emopoietici (classe ATC B)** che rappresenta il 33% del totale delle segnalazioni (102/306). In questa classe, prevalgono gli antitrombotici (ATC B01) e tra questi, gli inibitori del fattore X attivato (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) pari al 57% delle segnalazioni per il sotto gruppo ATC B01A (41/72), mentre dabigatran (inibitore diretto della trombina) ha rappresentato l'8% (nr. 6/72). Gli inibitori dell'aggregazione piastrinica (clopidogrel e ticagrelor) e gli antagonisti della vitamina K rappresentano rispettivamente il 18% (13/72) e l'11% (8/72) del totale per questa classe. Il dato relativo ai farmaci del Gruppo ATC B è da ricondurre al fatto che, nel 2020 è iniziato un protocollo di farmacovigilanza attiva nei

Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni che prevedeva il monitoraggio dei ricoveri conseguenti a condizioni emorragiche in corso di terapia co anticoagulanti.

**Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** rappresentano il 31% delle ADR totali (nr. 95/306). In questo gruppo, gli agenti antineoplastici (ATC L01) rappresentano circa il 52% di tutte le segnalazioni per l'ATC L (50/95); in particolare, nel gruppo L01X (altri agenti antineoplastici) oxaliplatino è il principio attivo più rappresentato, seguito da tisagenlecleucel; gli immunosoppressori (ATC L04) sono quasi il 30% delle segnalazioni per questa classe terapeutica (29/95) e in questo gruppo gli inibitori del TNF alfa (adalimumab, etanercept e certolizumab) sono i più rappresentati. E' presente una sola segnalazione relativa agli anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento della Covid-19 (bamlanivimab; ATC ancora non assegnato).

Gli **antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J)** pari all' 11% di tutte le segnalazioni (nr. 33/306) vedono nello specifico gli antibatterici per uso sistemico (J01) tra i principi attivi più spesso coinvolti (38% delle segnalazioni per questa classe terapeutica). Beta lattamici e penicilline (ATC J01C) rappresentano il 50% di questo gruppo. Seguono gli antivirali ad azione sistemica (ATC J05) e tra questi in particolare gli antivirali per il trattamento di HIV e HBV (J05A) che con 9 segnalazioni rappresentano il 27% nel totale delle ADR per questo gruppo terapeutico.

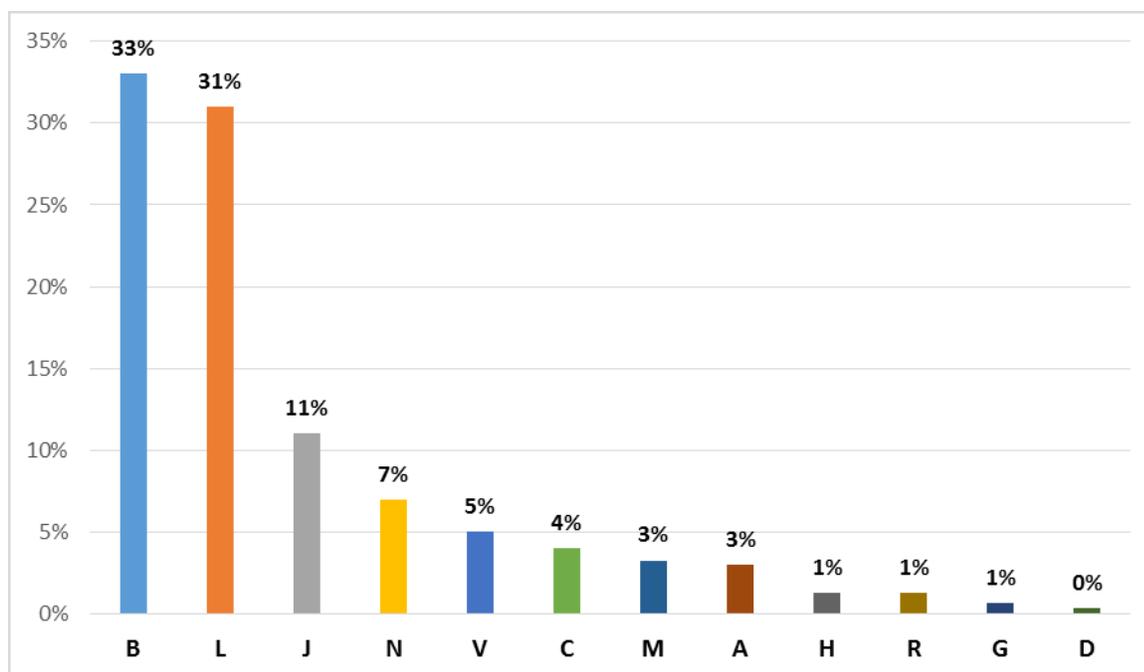
**Farmaci per il Sistema Nervoso.** Rappresentano il 7% delle segnalazioni totali (21/306). In questo gruppo, il 48% delle ADR è da farmaci psicolettici (ATC N05) e in particolare gli antipsicotici (risperidone, paliperidone) e le benzodiazepine (alprazolam, diazepam, bromazepam).

**Farmaci appartenenti alla classe ATC V.** In questo gruppo sono raccolti vari principi attivi, tra cui i mezzi di contrasto e altri reagenti per indagini diagnostiche. Sono il 5% del totale delle ADR da farmaci e i mezzi di contrasto iodati (iomeprolo e iobitridolo) sono il 50% delle segnalazioni di questo gruppo.

**Farmaci per il Sistema Cardiovascolare.** Il 4% del totale delle segnalazioni (13/306). I principi attivi coinvolti sono tutti diversi tra loro, una lieve prevalenza per calcio-antagonisti, agenti sul sistema renina-angiotensina, anti-lipidici. Per quanto riguarda i restanti gruppi ATC coinvolti hanno numeri molto esigui, ulteriori approfondimenti non aggiungerebbero informazioni utili, per cui se ne omette la discussione.

**Figura 18. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per classe di farmaci (1° livello di ATC) in Umbria. Anno 2021**

La percentuale si riferisce al numero di segnalazioni per una stessa classe ATC rispetto al totale.



**LEGENDA sistema di classificazione ATC:**

**A:** Apparato gastrointestinale e metabolismo

**B:** Sangue ed organi emopoietici

**C:** Sistema cardiovascolare

**D:** Dermatologici

**G:** Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

**H:** Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

**J:** Antimicrobici generali per uso sistemico

**L:** Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

**M:** Sistema muscolo-scheletrico

**N:** Sistema nervoso

**P:** Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

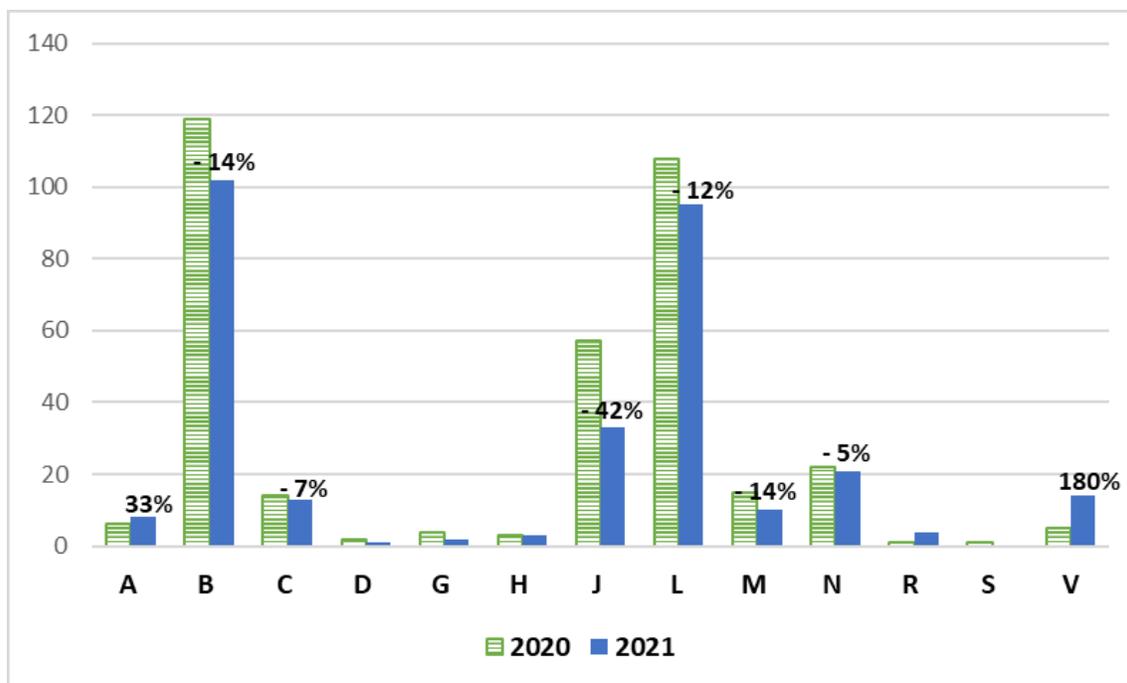
**R:** Sistema respiratorio

**S:** Organi di senso

**V:** Vari

Rispetto al 2020, non si evidenziano grandi differenze per quanto riguarda la frequenza dei principali principi attivi coinvolti nelle segnalazioni anche se, in generale, si deve registrare una lieve diminuzione nel numero assoluto di segnalazioni rispetto all'anno precedente (fatta eccezione per l'ATC V). Nella **Figura 19** sono raffrontate le segnalazioni di ADR relative a farmaci negli ultimi due anni. I numeri in percentuale sulla figura rappresentano la variazione percentuale tra 2021 e 2020.

Figura 19. Distribuzione delle segnalazioni per 1° livello di ATC in Umbria e  $\Delta\%$  rispetto al 2020.



**LEGENDA sistema di classificazione ATC:**

**A:** Apparato gastrointestinale e metabolismo

**B:** Sangue ed organi emopoietici

**C:** Sistema cardiovascolare

**D:** Dermatologici

**G:** Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

**H:** Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

**J:** Antimicrobici generali per uso sistemico

**L:** Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

**M:** Sistema muscolo-scheletrico

**N:** Sistema nervoso

**P:** Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

**R:** Sistema respiratorio

**S:** Organi di senso

**V:** Vari

## VACCINI

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nel corso del 2021, risultano inserite per la regione Umbria, 2.769 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, di queste l'89% (2.463/2.769) riguarda segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini. Per facilitare la comprensione del fenomeno di seguito la trattazione sulle segnalazioni dei vaccini verrà suddivisa tra vaccini non Covid-19 e vaccini Covid-19.

### Andamento delle segnalazioni per i vaccini non Covid-19 in Umbria. Anno 2021

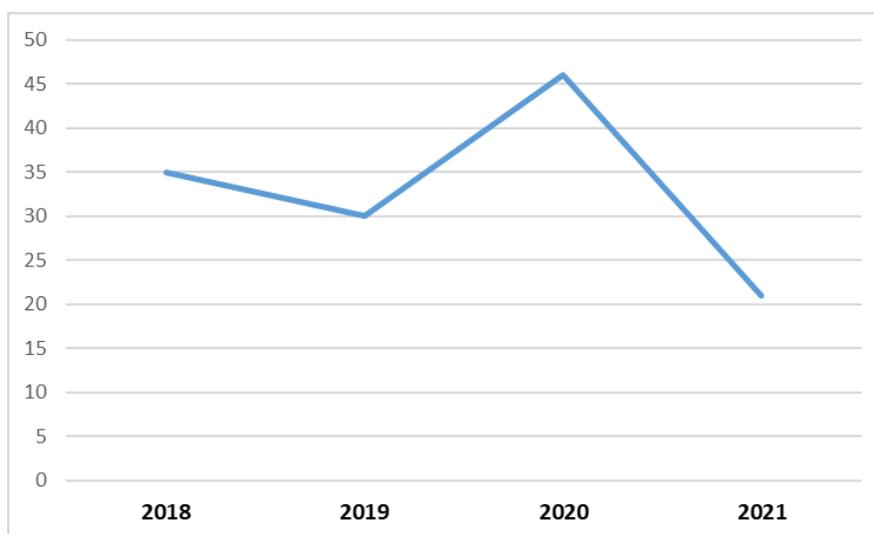
Le segnalazioni riguardanti sospette reazioni avverse a vaccini batterici e virali non Covid-19 sono state **21**, meno dell'1% del totale delle segnalazioni per vaccini (21/2442). Circa il 28% ha riguardato vaccini batterici (pertosse, tetano, meningococco, pneumococco), un altro 28% ha coinvolto vaccini virali (morbillo, rotavirus, papillomavirus, epatiti, influenza) e il 43% ha riguardato vaccini virali e batterici in associazione (difterite/epatiteB/haemofilus influenzae B/pertosse/ poliomelite/tetanic). Il 62% dei casi è risultato non grave a fronte del 38% di casi gravi, tra questi viene riportato un decesso. (Tabella 17)

**Tabella 17. Classi di vaccini coinvolti nelle ADR 2021 suddivise per criterio di gravità.**

	<b>GRAVI</b>	<b>NON GRAVI</b>	<b>NON INDICATO</b>	<b>TOTALE</b>	<b>DECESSI</b>
<b>Vaccini Batterici J07A</b>	2	4	0	6 (28,5%)	0
<b>Vaccini Virali J07B</b>	3	6		9 (43%)	1
<b>Vaccini Batterici e Virali in associazione J07C</b>	3	3	0	6 (28,5)	0
<b>TOTALE CASI segnalati</b>	8 (38%)	13 (62%)	0	21 (100%)	1 (4,7%)

Rispetto agli anni precedenti, le segnalazioni da vaccini non COVID-19 hanno subito un decremento che rispetto al 2020 è stato di circa il 54%. (Figura 20). Il fenomeno è stato, probabilmente, condizionato dalla situazione pandemica prima, e dall'avvio della campagna vaccinale anti Covid-19 dopo, che insieme hanno determinato un rallentamento della regolare, annuale, periodica campagna vaccinale.

**Figura 20. Andamento del numero di segnalazioni da vaccini dal 2018 al 2021.**



Nella **Tabella 18** è riportato l'esito delle ADR da vaccini non-COVID-19. Nell'86% (18/21) dei casi si è verificata una risoluzione completa, nel 10% dei casi il quadro clinico è dichiarato ancora in evoluzione (2/21) e nel 5% (1/21) dei casi è stata registrata una evoluzione fatale.

**Tabella 18. Esito delle ADR da vaccino segnalate nel 2021.**

Esito	Numero di casi	Percentuale
Risoluzione completa	18	86%
Miglioramento	1	5%
non ancora guarito	1	5%
decesso	1	5%
<b>TOTALE</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

Nella **Tabella 19** è riportato l'elenco e la descrizione delle ADR GRAVI, secondo la tipologia del vaccino coinvolto, occorse nel 2021 nella regione Umbria.

**Tabella 19. Elenco e descrizione delle sospette ADR da vaccino GRAVI avvenute in Umbria nel 2021.**

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	ETA'/SESSO	SEGNALATORE
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomielite-tetano-epatite b	Diarrea, Febbre, Vomito	Risoluzione completa	10 m/M	Medico
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomielite-tetano-epatite b	Paralisi facciale	Risoluzione completa	2 a/M	Paziente/cittadino
Vaccino contro il meningococco di gruppo B	Esantema, Edema del tronco	Risoluzione completa	10 m/M	Medico
Difterite-pertosse-poliomielite-tetano	Semisvenimento	Risoluzione completa	16 a/M	Medico
Vaccino morbillo,parotite,rosolia e varicella,vivo attenuato	Eruzione petecchiale, Eruzione degli arti, Eruzione cutanea diffusa, Piastrinopenia	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
Antigene del meningococcus C, polisaccaridico purificato	Iperpiressia, Leucopenia, Neutropenia, Eruzione cutanea eritematosa, Eruzione cutanea maculopapulare, Piastrinopenia	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
Influenza, antigene purificato	Ictus ischemico*	Non ancora guarito	90 a/F	Medico
Influenza, antigene purificato	Agitazione, Oligoanuria, Ematuria, Sudorazione, Perdita di coscienza, Saturazione d'ossigeno bassa, Febbre, Stranguria§	Decesso	86 a/M	Medico

\*Si tratta di soggetto con condizioni patologiche predisponenti l'evento stesso (grave cardiopatia, BPCO) che effettuava la vaccinazione antinfluenzale regolarmente.

§Si tratta di un paziente in condizioni cliniche generali compromesse a causa delle patologie concomitanti e, a giudizio del segnalatore, la vaccinazione non sembra essere correlata con l'evento se non cronologicamente.

Nell'Allegato a questo documento viene riportata una descrizione sintetica di tutte le sospette ADR da vaccino non Covid-19 riscontrate nel corso del 2021 (vedi **Allegato 1**).

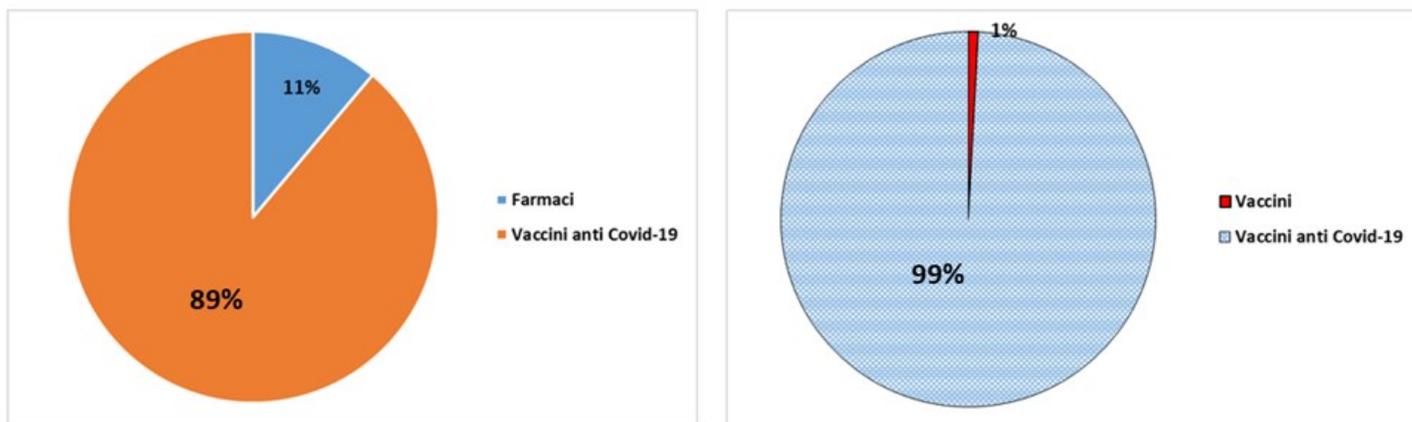
## Andamento delle segnalazioni da vaccini anti Covid-19 in Umbria. Anno 2021

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, al 31 Dicembre 2021, risultano inserite per la regione Umbria, 2.769 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, di queste l'88% (2.442/2.769) riguarda segnalazioni di sospette reazioni avverse ai soli vaccini anti COVID-19.

Nella figura 21 vengono messi a confronto le segnalazioni di ADR da vaccini anti Covid-19 con quelle da farmaci e con le segnalazioni riferite a vaccini non Covid-19:

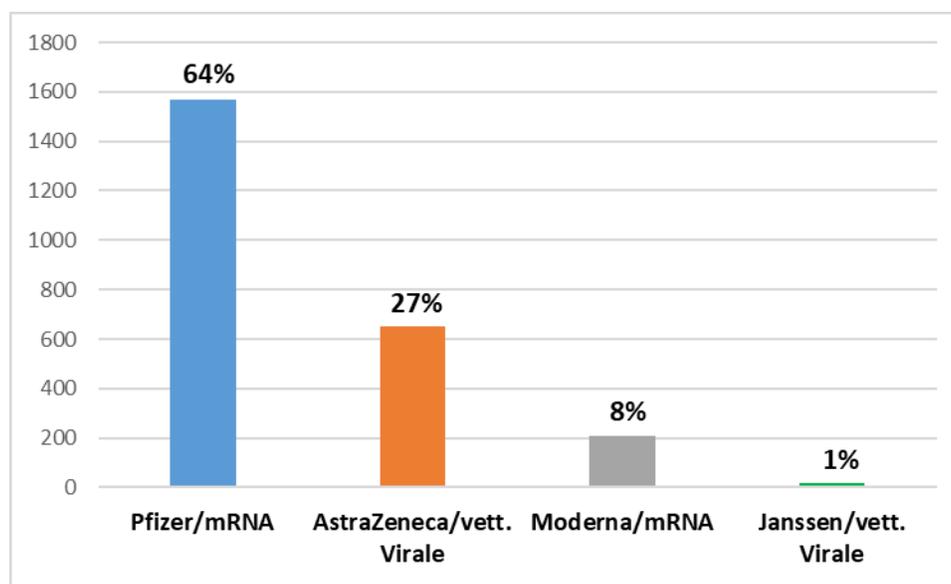
- 89% sono le segnalazioni da vaccini anti Covid-19 vs. l'11% di ADR riferite a farmaci (2.442 vs 306)
- 99% le segnalazioni da vaccini anti Covid 19 verso l'1% di ADR riferite ad altri vaccini (2242 vs 21).

**Figura 21. Suddivisione delle segnalazioni di Reazioni Avverse (ADR) da farmaci e da vaccini anti Covid-19 e tra vaccini e vaccini anti Covid-19**



Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato il vaccino a mRNA della Pfizer/BioNTech (Comirnaty) che rappresenta il 64% del totale (1567/2442), seguito dalle ADR relative al vaccino a vettore virale di AstraZeneca(Vaxzevria) 27% (652/2442), da quelle relative al vaccino a mRNA Moderna(Spikevax) 8% (206/2442) ed infine dalle segnalazioni del vaccino Janssen/Johnson & Johnson pari all'1% del totale (17/2442). Il maggior numero di segnalazioni per i vaccini ad mRNA non è dipeso da un peggiore profilo di tollerabilità di quest' ultimi, ma dal fatto che i due vaccini della Pfizer-BioNTech e Moderna sono stati quelli numericamente più somministrati come dosi.

**Figura 22. Segnalazioni di reazioni avverse da vaccini anti COVID-19 e percentuale per singola tipologia di vaccino sul totale di segnalazioni \***



\* **Percentuale italiana di segnalazioni per i vaccini anti-Covid19:** Pfizer/mRNA 68%, AstraZeneca/vett.virale 19,8%, Moderna/mRNA 10,8%, Janssen 1,4% (dati AIFA “Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-27/12/2020 - 26/12/2021<sup>10</sup>). Rispetto ai dati nazionali recentemente pubblicati da AIFA sembra che nella nostra regione ci siano state più segnalazioni per il vaccino AstraZeneca e meno per i restanti vaccini.

Come si può constatare dalla Tabella 20, le percentuali di segnalazioni sul totale delle dosi somministrate dei vaccini anti-COVID-19, risulta pari allo 0,14% e sostanzialmente inferiore all’1% se vengono confrontati i singoli vaccini.

**Tabella 20. Suddivisione del numero di segnalazioni e percentuale di segnalazioni sul totale delle dosi somministrate per tipo di vaccino anti COVID-19**

Vaccino	Numero di segnalazioni	Percentuale segnalazioni sul totale delle dosi somministrate
Pfizer/Biontech	1567	0,096%
AstraZeneca	652	0,040%
Moderna	206	0,013%
Janssen	17	0,001%
<b>TOTALE SEGNALAZIONI ADR</b>	<b>2.442</b>	<b>0,149%</b>
<b>Totale dosi somministrate in Umbria al 23/11/2021</b>	<b>1.640.793*</b>	

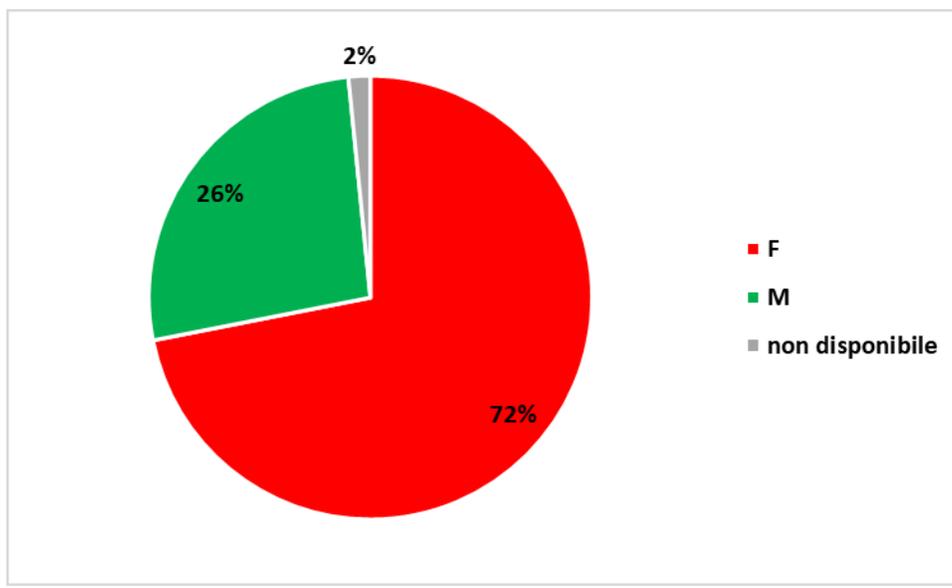
\* Dashboard COVID-19 Regione Umbria <https://coronavirus.regione.umbria.it/vaccini>

In Umbria, il tasso di segnalazione calcolato al **31/11/2021** è stato pari a 148 segnalazioni /100.000 dosi, rispetto ad un tasso di segnalazione in Italia calcolato al **26/12/2021** pari a 109 segnalazioni/100.000 dosi<sup>10</sup>.

Il tasso di segnalazione regionale, leggermente superiore al dato nazionale, può essere spiegato da una possibile maggiore attenzione alla vaccinovigilanza da parte della popolazione umbra rispetto alla media nazionale.

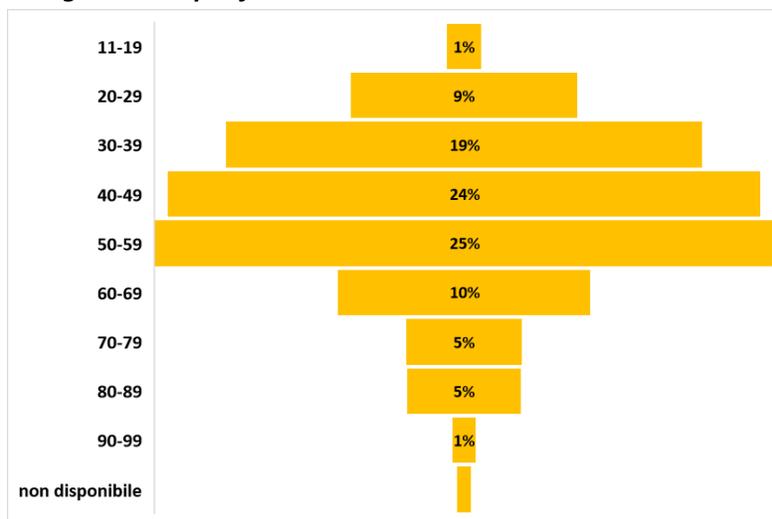
Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per sesso, nella **Figura 23** vengono riportate le percentuali di confronto tra sessi. Nel corso del 2021 si è assistito ad un numero di segnalazioni relative al sesso femminile con un rapporto di circa 3 a 1 rispetto a quello maschile. Il dato è pressoché sovrapponibile al dato nazionale (29% M; 70% F; 1% non disponibile) e a quello degli altri Paesi europei<sup>10</sup> (AIFA “Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-27/12/2020 - 26/12/2021)

**Figura 23. Suddivisione delle segnalazioni di Reazioni Avverse da vaccini anti COVID-19 per sesso.**



La distribuzione delle segnalazioni per fascia di età vede invece prevalere le fasce di età compresa nella età adulta (tra i 30 e i 59 anni). In questa fascia di età si contano il 68% (1667/2442) delle segnalazioni di ADR per i vaccini anti-COVID-19. Il dato è sovrapponibile a quello nazionale ed anche a quello degli studi registrativi.

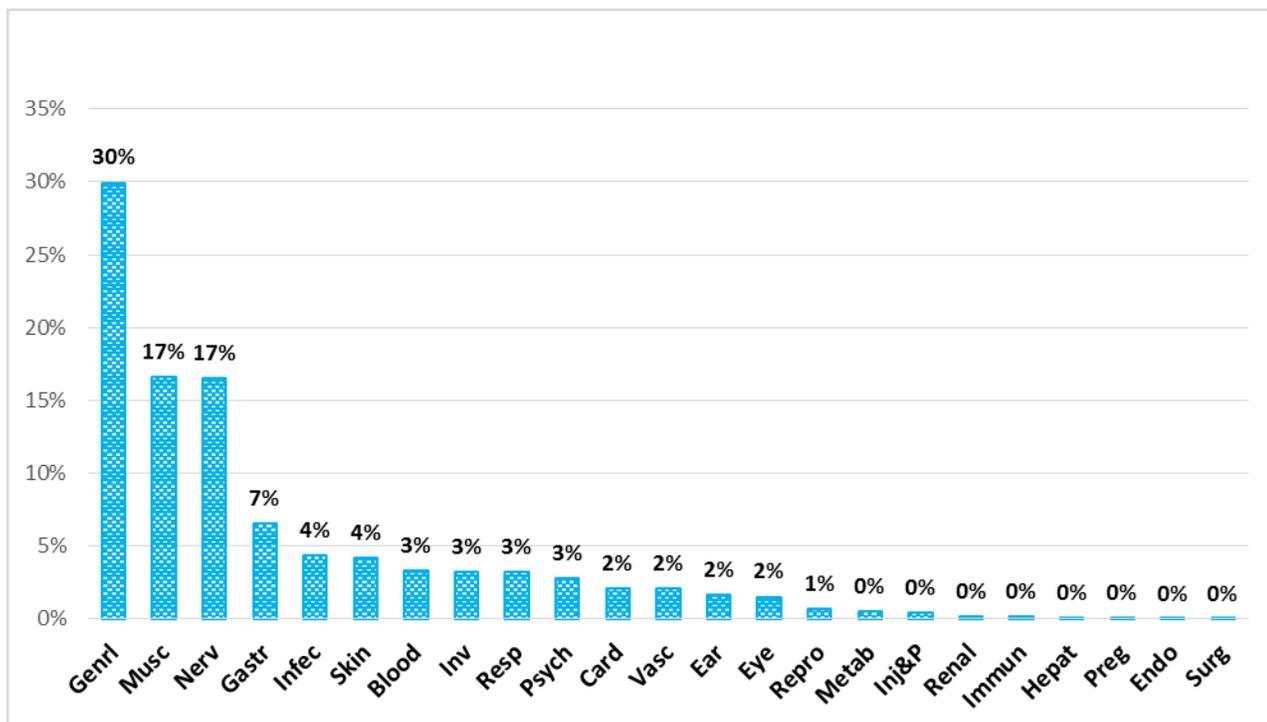
**Figura 24. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età**



Per quanto riguarda le reazioni avverse riportate nelle segnalazioni, nella **Figura 25** viene mostrata la distribuzione delle segnalazioni in relazione alle sedi anatomiche interessate. L'andamento ricalca essenzialmente quanto già presentato nella parte generale di questo documento relativa all'insieme di tutte le segnalazioni (vedi **Figura 17**), ancora una volta a conferma del fatto che quest'anno l'andamento delle segnalazioni in Umbria è stato essenzialmente condizionato dalla vaccinazione anti-Covid-19.

Il 30% delle segnalazioni, riguarda Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (GENRL), in particolare piressia, dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi e malessere sono i sintomi riferiti più spesso; le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (MUSC) rappresentano il 17% del totale e i termini mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico, dolore ad un arto sono i più frequenti. Per quanto riguarda il Sistema Nervoso (NERV), anch'esso interessato nel 17% dei casi, i sintomi riferiti più spesso sono cefalea, parestesie e capogiro. Per l'apparato gastroenterico (GASTR), interessato nel 7% dei casi, i sintomi principali sono nausea, vomito, diarrea, dolori addominali. Nel 4% dei casi si parla di Infezioni ed infestazioni (INFEC) dove l'infezione Covid-19, sintomatica o asintomatica, o la polmonite da Covid-19 sono i casi più frequentemente segnalati. Per i casi che interessano cute e sottocute (SKIN), altro 4% del totale delle segnalazioni, eritema, prurito, orticaria ed eruzioni cutanee sono i sintomi più frequenti. Per quanto riguarda le Patologie del sistema emolinfopoietico (BLOOD) la linfadenopatia è di gran lunga il sintomo più denunciato.

**Figura 25. Distribuzione delle segnalazioni in relazione alle sedi anatomiche interessate**



La **Tabella 21** descrive le segnalazioni suddividendole per criterio di gravità. Nell'88,4% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave.

**Tabella 21. Segnalazioni di ADR da vaccino anti COVID-19, suddivise per criterio di gravità**

Criterio Gravità	N° ADR
<b>NON GRAVE</b>	<b>2.159 (88,4%)</b>
<b>GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE</b>	<b>133 (5,4%)</b>
<b>GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE</b>	<b>101 (4,1%)</b>
<b>GRAVE - DECESSO</b>	<b>18 (0,7%) *</b>
<b>GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE</b>	<b>17 (0,7%)</b>
<b>GRAVE - PERICOLO DI VITA§</b>	<b>14 (0,6%) §</b>
<b>TOTALE</b>	<b>2.442 (100%)</b>

Alcune considerazioni aggiuntive devono comunque essere fatte per quanto concerne i casi correlati a decessi ed i casi in cui è stato denunciato un pericolo di vita.

**\* ADR GRAVI - DECESSI:**

Relativamente ai decessi, bisogna sottolineare che il numero totale dei decessi in Umbria segnalati nella RNF e in qualche modo correlati alla somministrazione di vaccini anti COVID-19, devono essere considerati solo **12 e non 18** come riportato nella **tabella 21**. Infatti **6 casi** sono il risultato di una consultazione dei database regionali, nel corso di un progetto di valutazione dell'inefficacia dei vaccini anti Covid-19. Per tale ragione, questi casi oltre a non poter essere annoverati tra le segnalazioni spontanee, rappresentano un potenziale effetto di confondimento. Infatti, in questi casi, la ADR denunciata è stata la mancata efficacia del vaccino anti-COVID-19 rappresentata da un'infezione da SARS-CoV-2 che, in soggetti anziani e con polipatologie è stata la reale causa di morte. Infatti dall'analisi dei 6 casi citati, si ricava che l'età media dei soggetti era pari a 83 anni e che si trattava di pazienti con condizione di fragilità per pluripatologie, deceduti per COVID-19 dopo aver completato il ciclo vaccinale.

Nonostante questo numero sia limitato, tuttavia, il considerarlo, può comunque effettivamente falsare i risultati e le stime di incidenza relative alla mortalità. Infatti, escludendo dal computo generale i 6 casi recuperati dal database regionale delle vaccinazioni, il tasso di segnalazione dei decessi è pari a **0,7/100.000 dosi somministrate**, in perfetta coincidenza con il dato nazionale.

Relativamente ai restanti casi ad esito fatale, nonostante esistesse un'associazione temporale con la vaccinazione, questi hanno interessato persone fragili affette da patologie plurime e già sottoposti a politerapie (età media 82,6 anni).

Per nessuno dei casi segnalati esistono condizioni che confermino un nesso causale con la somministrazione del vaccino essendo le cause di decesso riportate (p.e. eventi infettivi, cardiovascolari o polmonari) determinate dalle patologie già presenti nel soggetto indipendentemente dalla vaccinazione. In particolare va sottolineato che nel 66% dei casi (6/12), il decesso è da ascrivere a preesistenti condizioni cardiovascolari croniche in stato di scompenso e nel 33% dei casi (4/12) la morte è stata riscontrata in corso di follow-up in pazienti oncologici in fase terminale.

### **ADR GRAVI - PERICOLO DI VITA §:**

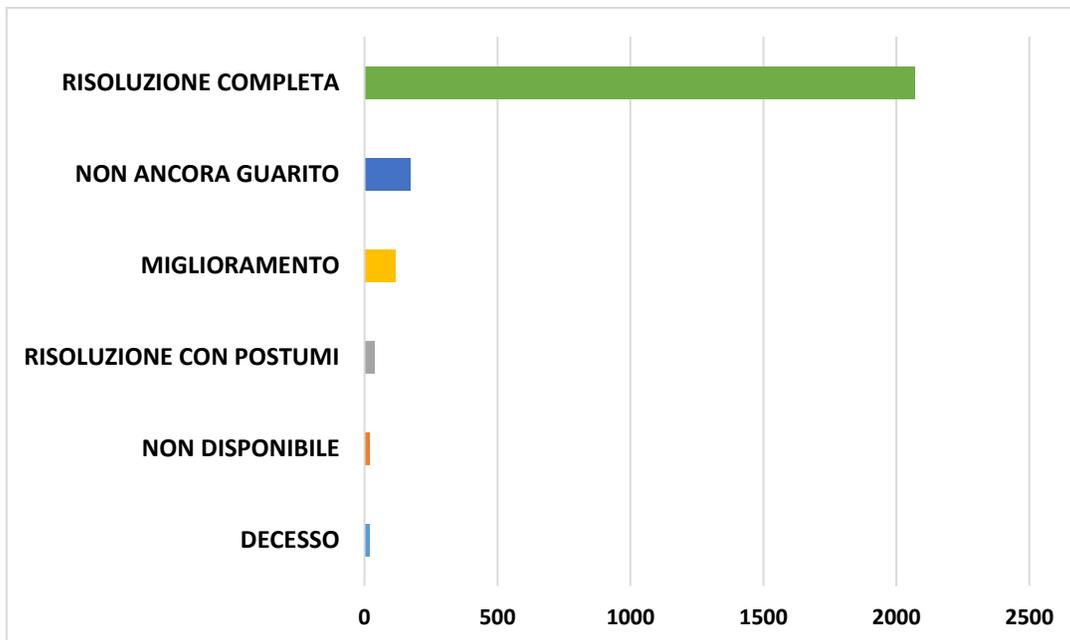
Le 14 segnalazioni spontanee in cui è stato segnalato un pericolo di vita hanno presentato le seguenti caratteristiche:

- a) dieci (10) segnalazioni provengono da cittadini e dopo un approfondito esame dei casi, in tutti, il pericolo di vita denunciato non è stato confermato clinicamente rilevante o sussistente;
- b) quattro (4) segnalazioni provengono da Medici ed in tutti i casi la situazione patologica riferita si è risolta ed il soggetto interessato è sopravvissuto.

L'esito dei casi di ADR segnalati è rappresentato nella **Figura 26**. Al momento della segnalazione, l'84,8% (2072/2442) delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto, il 4,9% (119/2442) è stato giudicato in "miglioramento", il 7,1% (173/2442) risultava "non ancora guarito", l' 1,6% (39/2442) riportava una "risoluzione con postumi" (solitamente "i postumi" sono situazioni che tendono a risolversi nel tempo o si riferiscono ad accertamenti diagnostici ancora in corso di svolgimento), nello 0,9% (22/2442) dei casi il dato di esito non era disponibile, lo 0,7% (18/2442) riportava come esito il decesso (\*in realtà, come abbiamo visto, i decessi da considerare sono 12 e non 18 e rappresentano lo 0,5% dei casi sul totale delle segnalazioni spontanee).

Si ricorda che l'esito delle segnalazioni è, di fatto, in continuo aggiornamento, dipendendo dalla periodica richiesta di informazioni per il completamento dei singoli follow up.

**Figura 26. Segnalazioni di Reazioni Avverse (numero assoluto) ai vaccini Anti COVID-19 suddivise per esito.**

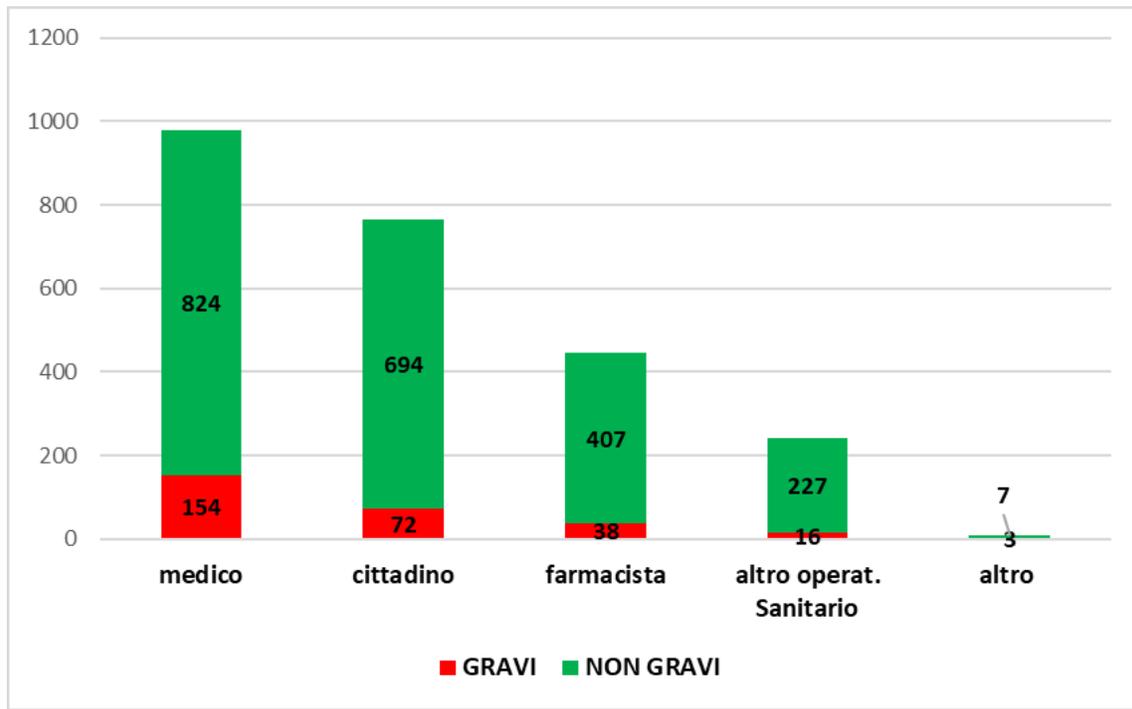


Considerando il numero di segnalazioni in base alla fonte di segnalazione ed al numero di segnalazioni di ADR gravi bisogna constatare quanto segue (**Figura 27**):

- a) I principali segnalatori sono stati i Medici che sono stati responsabili del 44% del totale delle segnalazioni annuali di cui il 16% (154/978) riferite come gravi;
- b) al secondo posto i Cittadini ai quali è attribuito il 34% del totale delle segnalazioni, di cui il 9% (72/766) dichiarate gravi;
- c) al terzo posto i Farmacisti con il 20% del totale delle segnalazioni di cui riferite gravi il 9% (38/445);
- d) al quarto posto gli Altri Operatori Sanitari responsabili dell'11% del totale delle segnalazioni di cui considerate gravi il 7% (16/227).

La voce "Altro" quale fonte di segnalazione rappresenta una quota irrilevante e comprende altre figure professionali non sanitarie (p.e. avvocati etc.)

**Figura 27. Distribuzione delle segnalazioni da vaccini anti Covid-19 per fonte di segnalazione e per gravità.**



## Andamento segnalazioni vaccini Covid-19 in Umbria. Anno 2021: In sintesi

Dal 1° gennaio al 31 Dicembre 2021, in Umbria, risultano inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 2.442 segnalazioni di sospette Reazioni Avverse (ADR) ai vaccini anti Covid-19 su un totale di 1.640.793 dosi somministrate. (fonte dati Umbria: Dashboard COVID-19 Regione Umbria <https://coronavirus.regione.umbria.it/vaccini> )

La percentuale di segnalazioni sul totale delle dosi somministrate è pari allo 0,14%. Il tasso di segnalazione per 100.000 dosi in Umbria, pari a 148/100.000 dosi, è leggermente superiore al dato medio nazionale che è di 109 segnalazioni per 100.000 dosi (risalente al 26 dicembre 2021, dati del Rapporto annuale sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19- Agenzia Italiana del Farmaco).

Nel 72% dei casi la Reazione Avversa ha interessato il sesso femminile, con un rapporto Femmine/Maschi pari a circa 3:1. Il maggior numero di segnalazioni si registra nella fascia di età compresa tra 30 e 59 anni, che rappresenta il 69% (1667/2442) del totale.

Nel 88% dei casi (2.159/2.442) di segnalazione si è trattato di una Reazione Avversa giudicata “non grave”.

Al momento della segnalazione, l'84,8% (2072/2442) delle reazioni avverse segnalate era definitivamente risolto, il 4,9% (119/2442) è stato giudicato in “miglioramento”, il 7,1% (173/2442) risultava “non ancora guarito”, l' 1,6% (39/2442) riportava una “risoluzione con postumi” (solitamente “i postumi” sono situazioni che tendono a risolversi nel tempo o si riferiscono ad accertamenti diagnostici ancora in corso di svolgimento), nello 0,9% (22/2442) dei casi il dato di esito non era disponibile, lo 0,7% (18/2442) riportava come esito il decesso. Si ricorda che l'esito delle segnalazioni è in continuo aggiornamento, attraverso la richiesta di informazioni di follow up.

Relativamente al tipo di Reazione Avversa, sono state segnalate prevalentemente quelle già note per questi vaccini. Tra le principali: **reazioni locali o sistemiche** (febbre, brividi, dolore in sede di iniezione, stanchezza, malessere) in circa il 43% dei casi; reazioni interessanti il **sistema muscoloscheletrico** (mialgia, artralgia) circa il 23% dei casi; disturbi ad interessamento del **Sistema Nervoso** (cefalea, parestesie, sonnolenza, tremori) circa il 13% dei casi; disturbi del **tratto gastrointestinale** (nausea, diarrea, dolori addominali) nel 6% dei casi, disturbi della **cute e del sottocute** (eruzione cutanea, orticaria, prurito) nel 4% dei casi.

Nella maggior parte dei casi il segnalatore della Reazione Avversa è stato il Medico (41%), seguito dal Cittadino (30%), dal Farmacista (18%) e da altro operatore sanitario (10%).

## Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale

In osservanza a quanto previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE), l'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e che appunto rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale recano sul foglio illustrativo e sulle informazioni destinate agli operatori sanitari (cioè il riassunto delle caratteristiche del prodotto) un simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto, corredato da una frase esplicativa: *Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale*.

I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale.

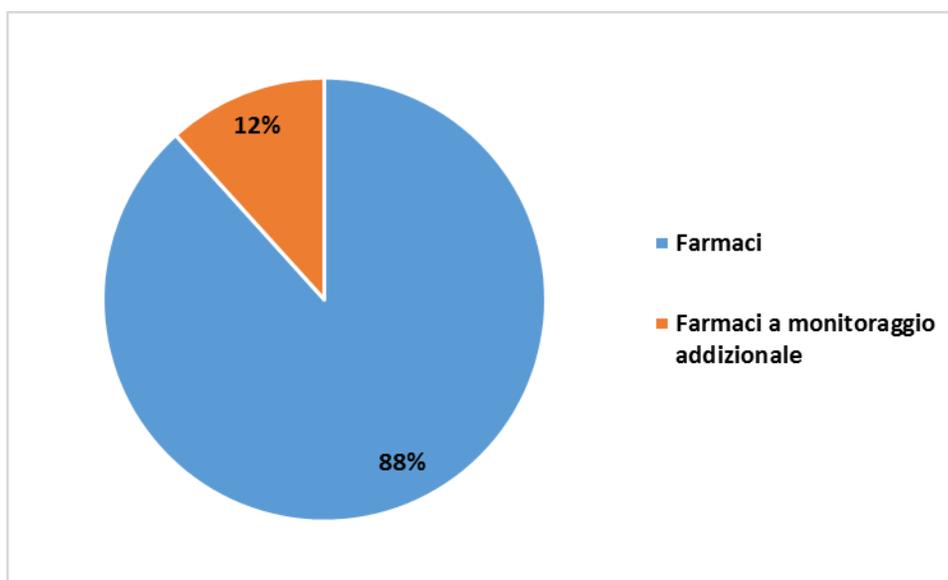
È disponibile un **elenco europeo dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale**. L'Agenzia europea dei medicinali ha pubblicato questo elenco la prima volta nell'aprile 2013; l'elenco è aggiornato ogni mese dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Un medicinale può essere incluso nell'elenco al momento dell'approvazione all'immissione in commercio o in qualsiasi altro momento nel suo ciclo vitale.<sup>5, 6</sup>

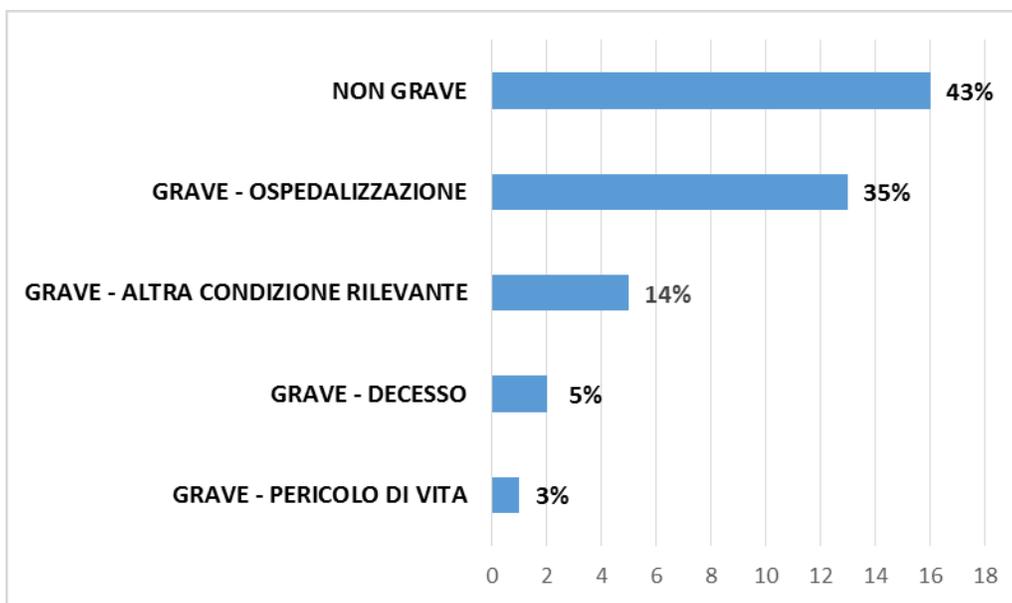
*N.B. Dato che tutti i vaccini anti Covid-19 e quelli di nuova autorizzazione, sono per norma sottoposti a monitoraggio addizionale, non verranno inclusi nella trattazione di questo capitolo perché già ampiamente trattati nei precedenti.*

Escludendo da questa trattazione tutti i vaccini anti-COVID-19 (tutti sottoposti a monitoraggio addizionale ma già ampiamente trattati nei precedenti paragrafi), complessivamente, nel 2021, sono state effettuate 37 segnalazioni (1,3% sul totale delle segnalazioni) riguardanti sospette ADR a carico di farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale, pari al 12% delle segnalazioni per i farmaci (**Figura 28**). Il dato è in flessione del 47% rispetto al 2020 (37 segnalazioni nel 2021 vs. 70 nel 2020). Delle 37 segnalazioni, quasi il 57% (21/37) è stato classificato come GRAVE; il 43% (16/37) NON GRAVE (**Figura 29**).

**Figura 28. Sospette ADR che presentano uno o più farmaci a monitoraggio addizionale. Regione Umbria 2021**

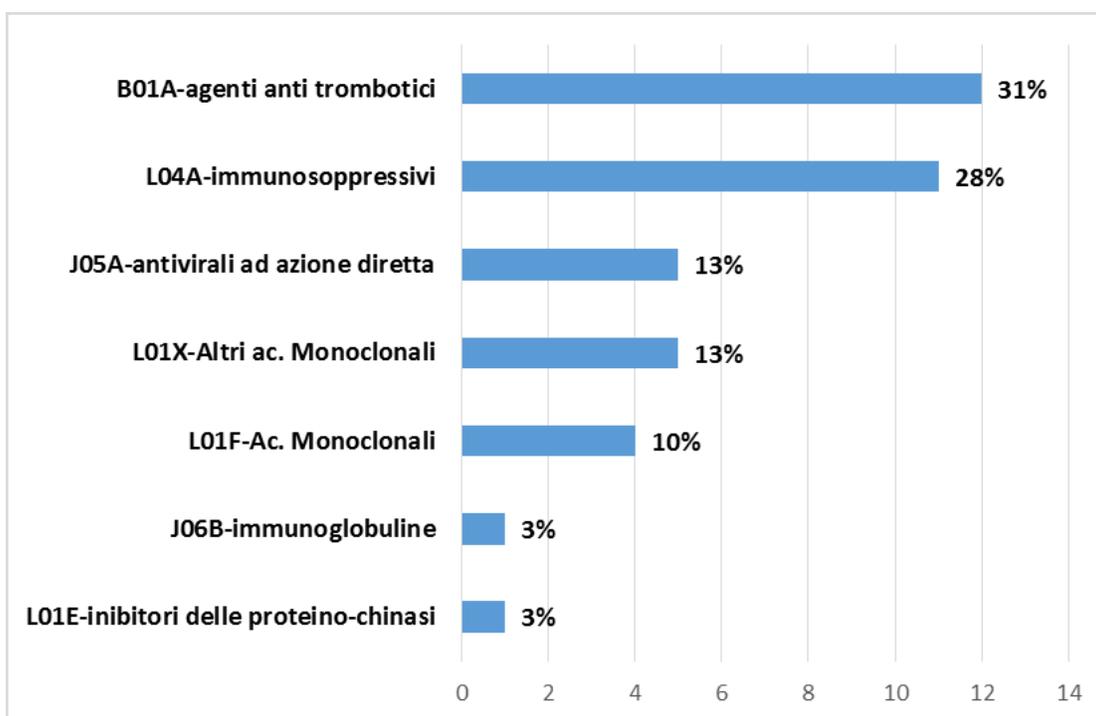


**Figura 29. Numero assoluto e percentuale delle ADR con uno o più farmaci a monitoraggio addizionale suddivise per criterio di gravità.**



Tra i principali farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale che hanno determinato ADR nel corso del 2021 (**Figura 30**) spiccano i farmaci utilizzati per sangue e sistema emolinfopoietico (ATC B) in particolare gli antitrombotici che costituiscono il 31% delle segnalazioni con rivaroxaban come unico farmaco rappresentato. Seguono in ordine di frequenza, le ADR che coinvolgono gli antineoplastici e gli immunomodulatori selettivi (ATC L) che si attestano al 28% dove adalimumab è il principio attivo più rappresentato.

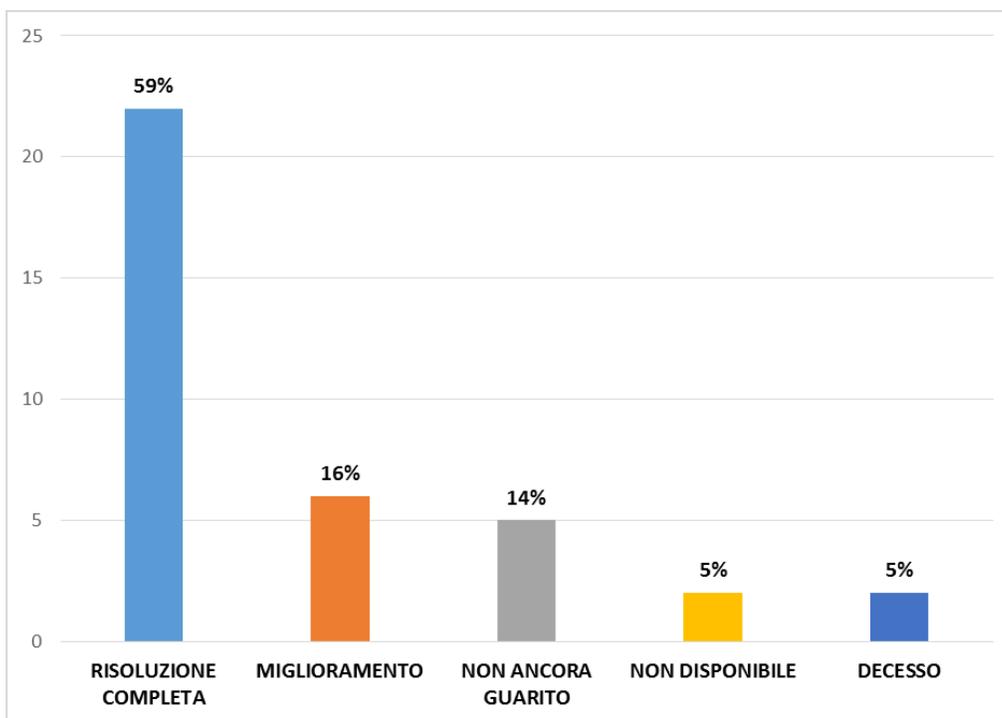
**Figura 30. Farmaci a monitoraggio addizionale distribuiti per numero di segnalazioni e suddivisi per Classe ATC di appartenenza.**



Per quanto riguarda invece l'esito delle ADR associate a farmaci in monitoraggio addizionale, si registra un tasso di decessi pari al 5% (2/37) (gli eventi sono stati già descritti nei paragrafi precedenti).

Per quanto riguarda l'evoluzione delle ADR segnalate, nel 59% dei casi si è assistito ad una risoluzione completa del quadro clinico (22/37), nel 30% (11/37) ad un miglioramento o comunque ad un'evoluzione positiva del quadro clinico. In un restante 5% dei casi (2/37) l'esito non è disponibile perché si tratta di segnalazioni inserite direttamente dalle Aziende farmaceutiche per le quali non sono disponibili informazioni inerenti il follow-up. (Figura 31).

**Figura 31. Esito delle ADR contenenti farmaci a monitoraggio addizionale. Anno 2021**



## **CONCLUSIONI**

Il 2021 è stato l'anno caratterizzato dalla campagna vaccinale di massa anti Covid-19. L'immissione in commercio di nuovi vaccini, di recentissima produzione e con profili di beneficio/rischio ancora in fase di completa definizione, accompagnata da una estesa campagna di informazione da parte di media (autorevoli e non), sia a livello nazionale che locale, ha generato un aumento esponenziale di segnalazioni di sospette reazioni avverse osservate a seguito della somministrazione di queste sostanze. Questo fatto ha avuto come conseguenza anche la riscoperta delle attività di farmacovigilanza come mezzo per definire meglio il profilo di sicurezza e tollerabilità di farmaci e vaccini.

La coesistenza di queste motivazioni è la principale spiegazione dell'incremento delle segnalazioni di ADR che ha rappresentato per il 2021 un fenomeno senza precedenti.

Per descrivere le caratteristiche della segnalazione di ADR per farmaci e vaccini nel corso del 2021 in Umbria si possono sinteticamente segnalare i seguenti punti:

- Nel corso del 2021, in Umbria, sono state effettuate 2.769 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions), con un incremento rispetto al 2020 del 587% (2769 vs. 403). Le segnalazioni di ADR sono aumentate per tutte le Aziende Sanitarie, ma in modo preponderante per quelle del territorio a differenza degli altri anni in cui prevalevano le segnalazioni da parte delle Aziende Ospedaliere. La motivazione di questa inversione di comportamento risiede proprio nel fatto che la maggioranza delle ADR pervenute in RNF ha riguardato i vaccini e che, a differenza degli anni passati, una gran parte è stata effettuata da Cittadini.
- Per quanto riguarda le valutazioni più generali, per il 2021 l'89% del totale delle segnalazioni riguarda un vaccino vs. l'11% riferito ad un farmaco (2.463 vs 2769). Tra le ADR riferite ai soli vaccini, il 99% riguarda vaccini anti Covid-19 e solo l'1% altri vaccini (2242 vs 21). Confrontando i dati di segnalazione di ADR del 2021 con quelli dell'ultimo triennio si evidenzia quindi un'inversione di tendenza radicale, che, in modo speculare, ha portato le segnalazioni per ADR da vaccini dal 10% nel 2020 al 90% dei casi il coinvolgimento nel 2021. Il tutto a scapito delle segnalazioni di ADR inerente i farmaci.
- L'andamento delle segnalazioni nel corso del 2021, rispecchia essenzialmente quello dell'andamento della campagna vaccinale e dell'interesse ad essa dedicato in ambito sanitario e dell'opinione pubblica. Questo spiega l'"impennata" delle segnalazioni nel primo trimestre dell'anno quando era massima l'attenzione degli operatori sanitari e della popolazione al fenomeno e la progressiva riduzione e stabilizzazione del numero di segnalazioni nei mesi successivi, con due nuovi lievi picchi, il primo intorno al mese di Agosto 2021 dopo l'introduzione della scheda vaccinale mista e dell'obbligatorietà del "Green pass" ed il secondo, nel mese di Dicembre, con l'introduzione della dose "booster" e dell'estensione della platea vaccinale ai soggetti di 5-11 anni.
- Per quanto riguarda la tipologia dei segnalatori, ancora una volta, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione Umbria. E' comunque degno di attenzione il fatto che per il 2021, considerando in particolare le segnalazioni di ADR riguardanti i vaccini, vi è stato un notevole incremento delle segnalazioni

provenienti dai Pazienti/Cittadini (25% del totale delle segnalazioni di ADR attribuite ai vaccini). Questo fatto evidenzia, almeno per quest'anno, un importante coinvolgimento della popolazione nella vaccinovigilanza che si spera possa rappresentare un precedente utile per gli anni a venire.

- Relativamente ai tassi di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria, il dato di 319 ADR/100.000 abitanti raggiunge e supera di molto il valore richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (30 segnalazioni/100.000 abitanti) per avere un sistema di farmacovigilanza efficace. A differenza degli altri anni, inoltre, il raggiungimento dell'obiettivo richiesto dall'OMS è stato raggiunto in maniera più omogenea in tutto il territorio regionale. Infatti, rispetto al 2020, pur mantenendosi una certa differenza di segnalazione a favore dell'area Umbria centro nord (316 segnalazioni/100.000 ab.) l'area Umbria centro sud ha recuperato di molto il divario esistente nel 2020 (299 ADR/100.000 abitanti).
- Nella distribuzione delle segnalazioni per fascia di età, a differenza degli anni precedenti in cui era la popolazione più anziana ad essere maggiormente interessata, nel corso del 2021, le ADR riguardano soprattutto la popolazione adulta (80,6% delle ADR tra 18 e 64 anni). Il sesso femminile è colpito più di quello maschile in un rapporto di 3:1, come nella media nazionale. Entrambi questi aspetti sono un effetto del notevole incremento della segnalazione del 2021 quasi totalmente dovuta alle segnalazioni di ADR interessanti i vaccini anti Covid-19.
- Sul totale delle segnalazioni il 17,6% (487/2769 segnalazioni) è stato classificato come grave. Negli ultimi anni le percentuali di ADR gravi riferite a farmaci e a vaccini hanno più o meno seguito un andamento costante con piccole oscillazioni tra un anno e l'altro. Nel 2021, invece, le segnalazioni gravi riferite ai vaccini si sono ridotte del 66% rispetto al 2020, mentre le segnalazioni non gravi sono aumentate del 35%. Fenomeno inverso si osserva per quanto riguarda i farmaci: nel 2021 rispetto al 2020 si è assistito ad un incremento delle segnalazioni gravi del 21% ed una riduzione delle non gravi del 23%. Questo fenomeno può essere solo spiegato dalla grande attenzione data alla campagna vaccinale, che ha in qualche modo accentrato l'attenzione sia del personale medico che dei cittadini sui soli vaccini. Infatti, al contrario di quanto dimostrato in altre occasioni, l'incremento delle segnalazioni conseguenza della introduzione di nuovi vaccini e dell'inizio di una campagna vaccinale di massa non ha avuto un effetto di trascinamento sull'incremento complessivo delle segnalazioni interessanti anche altri vaccini e gli stessi farmaci. In ultimo, sempre parlando di vaccini anti Covid-19 anche i dati umbri con oltre l'80% dei casi di ADR giudicati non gravi dimostra e conferma l'estrema sicurezza degli stessi vaccini anti-Covid-19.
- Nel 2021, la segnalazione, quasi esclusiva, di ADR da vaccino ha in qualche modo modificato anche la distribuzione delle sedi anatomiche maggiormente interessate da ADR rispetto agli altri anni 2021. Infatti queste sono state per il 60% nell'ambito di quadri sintomatologici di tipo sistemico e/o locali (più tipiche delle ADR segnalate per i vaccini in generale).
- Per quanto riguarda gli ATC dei principi attivi coinvolti nelle segnalazioni del 2021, spicca naturalmente il gruppo anatomico-terapeutico dei vaccini cioè J07. Per quanto riguarda gli altri ATC, la distribuzione è alquanto simile agli altri anni, interessando principalmente i farmaci per sangue ed organi emopoietici (classe ATC B) che rappresenta

il 33% delle segnalazioni da farmaci. Il 31% delle segnalazioni riguarda i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L). Il restante 27% è rappresentato dagli antinfettivi per uso sistemico (classe ATC J), dai farmaci per il Sistema Nervoso (ATC N), dai farmaci appartenenti alla classe ATC V (tra cui mezzi di contrasto e altri reagenti per indagini diagnostiche) ed infine dai farmaci per il Sistema Cardiovascolare (ATC C). In generale si nota una lieve diminuzione di tutte le segnalazioni relative ai farmaci, tranne qualche piccola eccezione (ATC V). Per quanto riguarda i farmaci, la prevalenza delle segnalazioni inerenti l'ATC B è conseguenza dei risultati di uno studio di Farmacovigilanza Attiva Regionale che prevedeva la registrazione e segnalazione di casi di emorragia in corso di trattamento con anticoagulanti orali ricoverati presso le Strutture di Pronto Soccorso delle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni.

- Nell' 83% dei casi di segnalazione di ADR del 2021 quest'ultima si risolveva completamente senza reliquati. E' interessante notare il fatto che tra le ADR segnalate per i farmaci la risoluzione completa sia stata del 66% mentre tra quelle segnalate per i vaccini del 85%.
- Per quanto riguarda la mortalità generale segnalata come cronologicamente associata alla somministrazione di un farmaco o di un vaccino è stata del 1,3%, leggermente inferiore a quella del 2020 (2,7%), ma comunque in linea con quelle degli anni precedenti e con il dato nazionale.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85.
2. Thurmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;36(11):586-90
3. Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol.* 2001 May-Jun;20(3):149-52.
4. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.
5. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-157.
6. Lapeyre-Mestre M. Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100216. Published 2019 Nov 23.
7. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140364. Published 2021 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
8. AIFA: Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale:  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Medicinali%20sottoposti%20a%20monitoraggio%20addizionale%20-%20Approfondimenti%20EMA.pdf>
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: List of medicines under additional monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
10. AIFA "Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-27/12/2020 - 26/12/2021"  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto\\_annuale\\_su\\_sicurezza\\_vaccini%20anti-COVID-19.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_annuale_su_sicurezza_vaccini%20anti-COVID-19.pdf)

## **ALLEGATO 1**

### **Farmacovigilanza: la segnalazione delle reazioni avverse da farmaci in Umbria nel 2021**

#### **Elenco e descrizione delle Sospette ADR da vaccini non anti Covid-19 segnalate in Umbria nel corso del 2021.**

VACCINO	GRAVITA'	REAZIONE AVVERSA	ESITO	ETA'/SESSO	SEGNALATORE
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomelite-tetano-epatite b	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Diarrea, Febbre, Vomito	Risoluzione completa	10 m/M	Medico
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomelite-tetano-epatite b	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Paralisi facciale	Risoluzione completa	2 a/M	Paziente/cittadino
Vaccino contro il meningococco di gruppo B	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Esantema, Edema del tronco	Risoluzione completa	10 m/M	Medico
Difterite-pertosse-poliomielite-tetano	GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	Semisvenimento	Risoluzione completa	16 a/M	Medico
Vaccino morbillo,parotite,rosolia e varicella,vivo attenuato	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Eruzione petecchiale, Eruzione degli arti, Eruzione cutanea diffusa, Piastrinopenia	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
Antigene del meningococcus C, polisaccaridico purificato	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Iperpiressia, Leucopenia, Neutropenia, Eruzione cutanea eritematosa, Eruzione cutanea maculo-papulare, Piastrinopenia	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
Influenza, antigene purificato	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Ictus ischemico	Non ancora guarito	90 a/F	Medico
Influenza, antigene purificato	GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	Agitazione, Oligoanuria, Ematuria, Sudorazione, Perdita di coscienza, Saturazione d'ossigeno bassa, Febbre, Stranguria	Decesso	86 a/M	Medico
Influenza, antigene purificato	NON GRAVE	Astenia, Sensazione di pesantezza, Malessere generale	Risoluzione completa	63 a/F	Farmacista
Vaccino tetanico adsorbito	NON GRAVE	Dolore al braccio	Risoluzione completa	30 a/F	Paziente/cittadino
Influenza, antigene purificato	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	72 a/F	Medico
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomelite-tetano-epatite b	NON GRAVE	Eruzione cutanea	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
Pertosse, inattivato, cellule intere, ass. con tossoidi	NON GRAVE	Dolore allo stomaco, Debolezza, Respiro affannoso, Intorpidimento in sede di iniezione	Risoluzione completa	44 a/M	Paziente/cittadino
Difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomelite-tetano-epatite b	NON GRAVE	Eruzione cutanea	Risoluzione completa	1 a/F	Medico
Vaccino pneumococcico	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	5 a/M	Medico
Rota virus, vivo attenuato	NON GRAVE	Orticaria	Risoluzione completa	5 a/M	Medico

VACCINO	GRAVITA'	REAZIONE AVVERSA	ESITO	ETA'/SESSO	SEGNALATORE
Papillomavirus (umano tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52,58)	NON GRAVE	Convulsione tonico-clonica, Crisi di assenza	Risoluzione completa	11 a/F	Medico
Tossoide tetanico, associazioni con tosoide difterico	NON GRAVE	Fastidio alla gola	Risoluzione completa	36 a/F	Medico
Vaccino contro il meningococco di gruppo b	NON GRAVE	Eruzione	Risoluzione completa	1 a/M	Medico
Influenza, antigene purificato	NON GRAVE	Saturazione d'ossigeno bassa, Orticaria	Risoluzione completa	3 a/F	Medico
Vaccino epatitico b, antigene purificato	NON GRAVE	Dolore al petto, Dolore al braccio, Tachicardia	Risoluzione completa	23 a/F	Medico