

Traccia N. 1

Questo Rapporto descrive le segnalazioni di reazioni che sono state osservate dopo la somministrazione del vaccino. Ciò non significa che queste reazioni siano state causate dal vaccino. Potrebbero essere un sintomo di un'altra malattia o potrebbero essere associate a un altro prodotto assunto dalla persona che si è vaccinata. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza. Per orientarsi in questo processo di indagine e analisi è necessario sapere che: - un evento avverso è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione; - una reazione avversa, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco; - un effetto indesiderato è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile. Indagare ogni evento che compare dopo una vaccinazione serve a raccogliere quante più informazioni possibili e ad aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti, di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione. In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000). Un ampio numero di segnalazioni, quindi, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza. Come si indaga una segnalazione Ogni segnalazione rappresenta un sospetto che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo che porta, via via, a riconoscere se la reazione che è stata descritta possa avere una relazione con la somministrazione del vaccino. Il processo di analisi del segnale segue modalità standardizzate in modo che sia sempre possibile confrontarle con altri segnali e altri processi analoghi. Per questo motivo il Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha messo a punto un algoritmo specifico che tiene conto di: - relazione temporale fra la vaccinazione e la reazione segnalata; - presenza di possibili spiegazioni alternative; - prove a favore dell'associazione tra la vaccinazione e la reazione; - precedenti evidenze di letteratura; - frequenza dell'evento segnalato nella popolazione generale, anche non vaccinata; - plausibilità biologica. Si tratta, perciò, di raccogliere tutti i dati disponibili per definire le caratteristiche dell'evento che è stato segnalato. Si approfondiscono: la plausibilità della relazione temporale e biologica con la vaccinazione, la frequenza con cui l'evento si manifesta in relazione al vaccino somministrato rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si può riscontrare nella popolazione generale e si valuta la coesistenza di altre condizioni che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione. Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la probabilità per cui un vaccino e quel certo evento associato nel tempo siano legati da un rapporto di causa, cioè la probabilità per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino. Questo processo di valutazione, che consente di discriminare via via nel gran numero di segnali preso in considerazione in partenza, può produrre tre possibili interpretazioni: • correlabile: l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile; • non correlabile: altri fattori possono giustificare l'evento; • indeterminata: l'associazione temporale è compatibile, ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità. Le eventuali segnalazioni prive di informazioni sufficienti, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti, si definiscono non classificabili. La sorveglianza sulla potenziale associazione fra un certo evento e un vaccino tiene conto anche di valutazioni più generali. Per esempio si mettono a confronto il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa in seguito alla somministrazione del vaccino rispetto alle segnalazioni di quella stessa reazione

avversa dopo la somministrazione di un qualsiasi altro farmaco, per cercare di mettere in luce se un certo evento venga segnalato più frequentemente per un certo medicinale. L'analisi osservato/atteso permette invece di confrontare la frequenza con cui, in una determinata finestra temporale, un evento si osserva in relazione alla vaccinazione, rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si osserva nella popolazione generale. Entrambe le valutazioni permettono di identificare la possibilità di una potenziale associazione, che in quel caso sarebbe da approfondire ulteriormente.

Fonte: Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini covid- 19 n.9 27/12/2020- 26/9/2021

Traccia n.2

- Gli over 65 consumano in media 3 dosi di medicinali al giorno con una spesa annua pro capite di circa 660 euro (593 euro al Nord, 759 euro al Sud)
- Gli uomini mostrano un consumo superiore a quello delle donne
- Il 29% degli uomini e il 30,3% delle donne utilizzano 10 o più sostanze contemporaneamente
- il consumo dei farmaci aumenta con l'età fino agli 84 anni, per poi diminuire ("healthy survivor effect")
- i farmaci cardiovascolari, in particolare gli antipertensivi, sono i più prescritti (8 over 65 su 10 ne assumono almeno uno), seguiti dai farmaci gastrointestinali e del metabolismo, dagli antibatterici e dai farmaci del sangue ed organi emopoietici
- Il colecalciferolo è la molecola più utilizzata (circa 4 donne su 10 ne hanno ricevuto almeno una dose), seguita dall'acido acetilsalicilico, usato per la prevenzione cardiovascolare
- Nelle donne la prevalenza di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi è pari al 48,4%
- Il 50% degli over 65 ha ricevuto farmaci antibiotici, arrivando ad oltre il 60% negli uomini con età superiore agli 85 anni
- Le donne hanno una maggiore prevalenza d'uso di antidepressivi (19,3% vs 10,6% negli uomini) e di farmaci per la terapia del dolore (17,1% vs 11,5%)
- Nei pazienti in trattamento con farmaci per la demenza si segnala l'importante carico di farmaci psicotropi (antidepressivi, antipsicotici, anti-Parkinson e antiepilettici), spesso prescritti in modo inappropriato per il controllo di disturbi psicotici e comportamentali
- In associazione ad alcuni farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson/parkinsonismo (come ad esempio L-Dopa), si osserva un uso concomitante di farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) che andrebbe evitato in quanto ne riducono l'assorbimento
- Si osserva l'uso concomitante di farmaci per il trattamento del morbo di Parkinson/parkinsonismo e antipsicotici che è considerato un esempio di "cascata prescrittiva" (farmaci utilizzati per contrastare gli effetti indesiderati di altri farmaci)
- Nella popolazione ultranovantenne i farmaci più utilizzati sono gli antipertensivi, gli antiaggreganti, i farmaci per l'ulcera peptica e MRGE e gli ipolipemizzanti, sebbene la prescrizione di alcune categorie dovrebbe essere rivalutata basandosi sul reale rapporto rischio/beneficio in questa popolazione speciale

- Oltre un quarto degli anziani affetti da fibrillazione atriale con pregresso ictus non era in trattamento con farmaci anticoagulanti orali
- Sono stati valutati diversi tipi di associazioni di farmaci potenzialmente responsabili di interazioni farmacologiche anche severe, o potenzialmente inappropriati in questa popolazione per rapporto rischio/beneficio sfavorevole; ad esempio l'uso concomitante di 2 o più farmaci che aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale è stato osservato nel 6,6% della popolazione con una più alta prevalenza al Sud rispetto al Centro e al Nord del Paese e in aumento al crescere dell'età. Valori di prevalenza d'uso pari al 9,5%, che risultano maggiori al Sud e nella popolazione femminile, sono stati riscontrati anche per i farmaci la cui assunzione contemporanea aumenta il rischio di insufficienza renale
- Dal monitoraggio del registro REPOSI sull'uso dei farmaci in ospedale emerge un incremento in ingresso e dimissione dei principi attivi in grado di causare allungamento dell'intervallo QT e il rischio di emorragie gastrointestinali
- Dall'analisi sull'utilizzo dei farmaci nelle RSA in cinque Regioni italiane (PA di Bolzano, Veneto, FVG, Emilia-Romagna e Umbria) emerge come nel 2019 la spesa per giornata di degenza (pari a 1,30 euro) e il consumo (pari a 797,9 DDD/100 giornate di degenza) siano in riduzione rispetto all'anno precedente (rispettivamente di -1,6% e -5,2%). I farmaci cardiovascolari, quelli attivi sul metabolismo e tratto gastrointestinale, i farmaci del sangue e quelli del sistema nervoso centrale sono risultati quelli a maggior consumo.

Fonte: L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. HIGHLIGHTS

Traccia N. 3

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

Inquadramento della malattia

La ALL è una neoplasia ematologica che origina dalla trasformazione neoplastica di una cellula staminale ematopoietica, la cui eziologia è sconosciuta nella maggior parte dei casi. La principale conseguenza di questa trasformazione è la proliferazione e l'accumulo, in primis nel midollo osseo, ma anche in altri organi e tessuti (p.e. linfonodi, milza, fegato, sistema nervoso centrale, testicoli) di cellule immature della linea linfocitaria (blasti linfoidei). I pazienti con ALL presentano spesso segni e sintomi che riflettono l'infiltrazione del midollo osseo (p.e. anemia, trombocitopenia e neutropenia) e/o la presenza di localizzazioni extramidollari, con conseguente comparsa di manifestazioni cliniche quali affaticamento, pallore, sanguinamenti e un'aumentata suscettibilità alle infezioni. La ALL è una malattia eterogenea, e possono essere identificati numerosi sottogruppi biologici, classificati in base alla presenza di specifiche alterazioni genetiche/molecolari e caratterizzati da diversa prognosi.

Profilo epidemiologico

La ALL è il tumore più frequente nella popolazione pediatrica e rappresenta il 25% delle neoplasie in questa fascia di età. La sua incidenza presenta un andamento bimodale con un picco precoce tra i 2 e i 5 anni di età (incidenza di 4,5/100.000 per anno) ed un successivo incremento oltre i 50 anni (incidenza di 2/100.000 per anno). Secondo i dati dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), il numero stimato di casi di ALL in Italia nel 2016, nella fascia d'età 1-24 anni, è 446.

Inquadramento terapeutico

La terapia dei pazienti pediatrici/giovani adulti con ALL refrattaria, in seconda o multipla recidiva o in recidiva post-trapianto non è attualmente standardizzata, ed è tradizionalmente basata sull'utilizzo di protocolli polichemioterapici intensivi di re-induzione. Non più del 50% dei pazienti in questo stadio di malattia riesce ad ottenere una remissione completa (CR) di malattia con i trattamenti polichemioterapici standard, e una frazione ancora minore è libero da malattia minima residua (MRD). Il raggiungimento della CR è sufficiente per ottenere un controllo a lungo termine della malattia, e l'unica opzione realmente curativa è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (HSCT), che è però caratterizzato da una elevata tossicità. Blinatumomab e inotuzumab ozogamicin hanno permesso di ottenere elevate percentuali di CR anche in fase avanzata di malattia (CR/CRh* 44% con blinatumomab, CR/CRi 80.7% con inotuzumab), ma il loro impatto sull'OS rimane limitato (OS mediana 7.7 mesi con entrambi i farmaci).

Efficacia clinica

Lo studio ELIANA ha mostrato un tasso globale di remissione completa dell'81.3% nei pazienti che hanno ricevuto Tisagenlecleucel e le analisi più mature mostrano come la maggior parte delle risposte sembri essere duratura (Durata di Risposta [DoR] 66.6% a 12 mesi e 63.5% a 21 mesi, sopravvivenza libera da eventi [EFS] a 12 mesi 55% e 52.5% a 24 mesi, sopravvivenza globale [OS] a 12 mesi 75.9% e 66.2% sia a 24 che a 30 mesi). I risultati osservati nello studio ELIANA, per quanto immaturi, suggeriscono che il trattamento con Tisagenlecleucel possa essere potenzialmente curativo in una frazione di pazienti anche in un setting avanzato di malattia.

Fonte: estratto ed adattato da REPORT TECNICO dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Prima pubblicazione: 3 dicembre 2019 Aggiornamento: 20 settembre 2021