

**MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE  
REAZIONI AVVERSE IN FRIULI VENEZIA  
GIULIA  
Report di Farmacovigilanza**

Anno 2019

## Indice

Premessa.....	3
Finalità del documento .....	5
Fonti dei dati e metodi.....	6
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG .....	7
1. Andamento delle segnalazioni .....	7
2. Nesso di causalità.....	10
3. Esito delle reazioni avverse segnalate.....	12
4. Provenienza delle segnalazioni .....	13
5. Farmaci maggiormente segnalati .....	14
6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto .....	15
Conclusioni.....	19

Il presente Report è stato curato da:

Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità  
Servizio assistenza farmaceutica  
Centro regionale di Farmacovigilanza  
[farmacovigilanza@regione.fvg.it](mailto:farmacovigilanza@regione.fvg.it)  
040-3775581/5612

### **Paola Rossi**

Linda Gallo  
Lucian Ejlli  
Sarah Samez  
Monica Zanier

In collaborazione con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza

ASUI-TS: Anna Mansi  
ASUI-UD: Germana Modesti  
AAS2: Faleschini Paolo  
AAS3: Andrea Morsanutto  
AAS5: Barbara Basso  
IRCCS-Burlo: Marta Paulina Trojniak  
IRCCS-CRO: Paolo Baldo  
ARCS: Francesca Garofalo

Ottobre 2020

## Premessa

La Farmacovigilanza, in accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresenta la disciplina e l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali (1).

Pertanto la Farmacovigilanza ha come obiettivo finale la tutela della salute pubblica, attraverso il costante monitoraggio dei medicinali durante il loro impiego nella pratica clinica, a garanzia di un rapporto beneficio /rischio favorevole per la popolazione.

Dati sulla sicurezza di farmaci e vaccini possono essere ricavati da differenti fonti: studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, segnalazioni di sospette reazioni avverse spontanee e non.

Nella fase post-marketing le segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa (ADR Adverse Drug Reaction) costituiscono un'importante fonte di informazioni attraverso cui è possibile rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali nella normale pratica clinica.

Per segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa (ADR) si intende una “Comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse, in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci, al di fuori di uno studio o di un sistema di raccolta dati organizzato”. (GVP Annex1-Rev4)

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva da novembre 2001, rappresenta lo strumento che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) su tutto il territorio nazionale. Essa è un network esteso che consente l'attiva collaborazione tra l'Agenzia Italiana del Farmaco, le Regioni, le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza è inoltre in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance che raccoglie in un unico database i dati nazionali di tutti i paesi europei e i dati forniti dalle Aziende farmaceutiche.

L'AIFA promuove inoltre periodicamente programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui farmaci e definirne meglio la sicurezza d'uso, migliorarne le modalità di utilizzo, nonché stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descriva in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento.

Il Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015, pubblicato sulla GU n. 143 del 23/06/2015, che ha recepito le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/UE e 2012/26/UE), ha introdotto importanti modifiche al tema, tra queste, la definizione stessa di reazione avversa, intesa ora come *“Effetto nocivo e non voluto conseguente all’uso di un medicinale”*.

A tale nuova definizione ha fatto seguito un allargamento dell’ambito di applicazione della segnalazione spontanea: tra gli Effetti nocivi e non voluti conseguenti all’uso di un medicinale rientrano infatti, non solo le sospette reazioni avverse che si manifestano nel contesto delle indicazioni d’uso autorizzate di un farmaco o vaccino all’atto dell’immissione in commercio, ma possono essere oggetto di segnalazione anche tutte le sospette reazioni avverse derivanti da:

uso dei medicinali al di fuori delle condizioni autorizzazione (*off-label*), abuso, misuso, overdose, errore terapeutico, esposizione professionale.

Il decreto 30 aprile 2015 introduce inoltre precisi limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione:

- le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 48 ore da quando il medico o l’operatore sanitario ne viene a conoscenza;
- l’obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

Fondamentale ai fini della raccolta e dello studio delle segnalazioni spontanee è la qualità dei dati inseriti nelle schede di segnalazione, che deve necessariamente rispondere a criteri di completezza ed accuratezza.

Particolare significato assume la corretta identificazione da parte dei segnalatori, operatori sanitari o cittadini, di “Farmaco sospetto”, “Farmaco interagente” e “Farmaco concomitante”.

Secondo quanto definito da AIFA, si classificano:

- “Sospetto” ogni medicinale assunto dal paziente e sospettato dal segnalatore di aver determinato la reazione avversa;
- Interagente: ogni farmaco che si sospetta abbia dato luogo insieme ad altri farmaci, sostanze o alimenti ad una interazione farmacologica. Tutti i farmaci interagenti sono considerati sospetti;
- Concomitante: medicinale assunto dal paziente nel momento in cui viene osservata la reazione avversa, ma non ritenuto responsabile della reazione stessa.

## COME SEGNALARE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa sia mediante la compilazione delle apposite schede (cartacea o elettronica) disponibili sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> ) da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda di appartenenza, sia direttamente online attraverso la piattaforma Vigifarmaco ([www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)), disponibile anche sul portale dell'AIFA, seguendo la procedura guidata.

## Finalità del documento

Il presente Rapporto analizza e studia i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali (compresi i vaccini), inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla Regione Friuli Venezia Giulia nell'anno 2019, confrontandoli con i dati dell'anno precedente (2018).

## Fonti dei dati e metodi

Per la redazione di questo report sono state considerate le sospette reazioni avverse (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel corso del 2019. Per l'estrazione e l'analisi dei dati sono stati utilizzati gli applicativi web VigiSegn e FINDER, che vengono alimentati direttamente dalla RNF.

Le segnalazioni prese in esame fanno riferimento alla Regione Friuli Venezia Giulia e comprendono sia le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaco sia quelle da vaccino, mentre sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura.

Il tasso annuo di segnalazione regionale è stato calcolato come numero di segnalazioni per milione di abitanti, utilizzando i dati sulla popolazione residente provenienti dalle anagrafi comunali; il dato relativo al tasso annuo di segnalazione nazionale, invece, proviene dal Rapporto OSMED – L'uso dei farmaci in Italia 2018.

## Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

### 1. Andamento delle segnalazioni

Dal 2011 il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato sempre in crescita, arrivando a superare negli anni 2016, 2017, 2018 e 2019 il tasso nazionale (Figura 1). La lieve flessione negativa registrata nel 2019 rispetto al 2018 è principalmente legata, come evidenziato in seguito, ad una riduzione della quota di segnalazione per i vaccini, che passa dal 40,5% del 2018 al 27,1 % nel 2019.

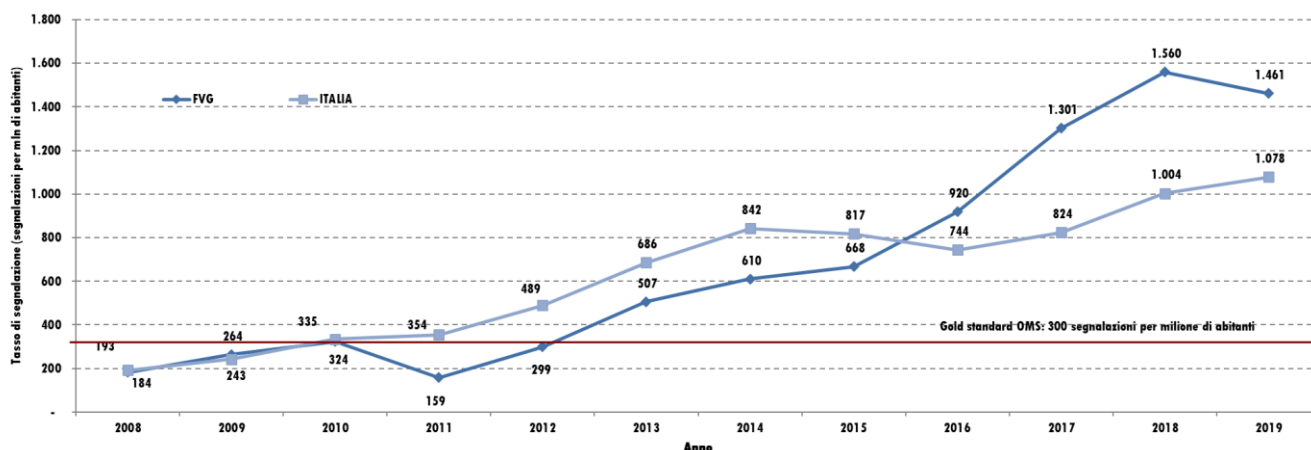
Un fattore che ha determinato l'aumento nel corso degli anni delle segnalazioni, è stata una maggiore sensibilità degli operatori sanitari in tema di sicurezza dei medicinali grazie alla presenza di specifici eventi formativi e di progetti di farmacovigilanza attiva.

Di particolare rilievo in FVG è stato il progetto formativo *“Patologia iatrogena: dalla terapia alla diagnosi”*, svoltosi tra il 2015 e il 2016, che ha previsto, a partire dal corso master tenutosi il 22 aprile 2015, la formazione a cascata del personale sanitario delle aziende della regione attraverso specifici corsi di formazione aziendali, organizzati dai responsabili di farmacovigilanza. Inoltre, a partire da novembre 2017, la regione FVG, assieme a molte altre regioni, ha aderito ad un percorso formativo a distanza, all'interno del programma FaviFad, volto alla sensibilizzazione degli operatori sanitari sull'importanza delle segnalazioni spontanee e al miglioramento della qualità dei dati inseriti nella rete nazionale di farmacovigilanza. Tale programma sarà attivo fino al 2020 ed è disponibile e gratuito per tutti gli operatori sanitari del SSR.

L'aumento delle segnalazioni è stato anche reso possibile grazie alla presenza di specifici progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dall'AIFA: infatti, a seguito dell'Accordo Stato-Regioni e alla stipula di specifiche convenzioni con le Aziende Sanitarie Universitarie Integrate di Udine e di Trieste, sono stati attivati diversi progetti volti a migliorare le conoscenze sull'appropriatezza e sulla sicurezza dei medicinali in particolari setting considerati critici (HCV, antidepressivi, uso dei farmaci in ospedale, ADR in pronto Soccorso). Attualmente, grazie alla collaborazione del Centro di Coordinamento Regionale di Malattie Rare del FVG, è in fase di svolgimento un ulteriore progetto dedicato all'uso appropriato dei farmaci nei pazienti affetti da malattie rare.

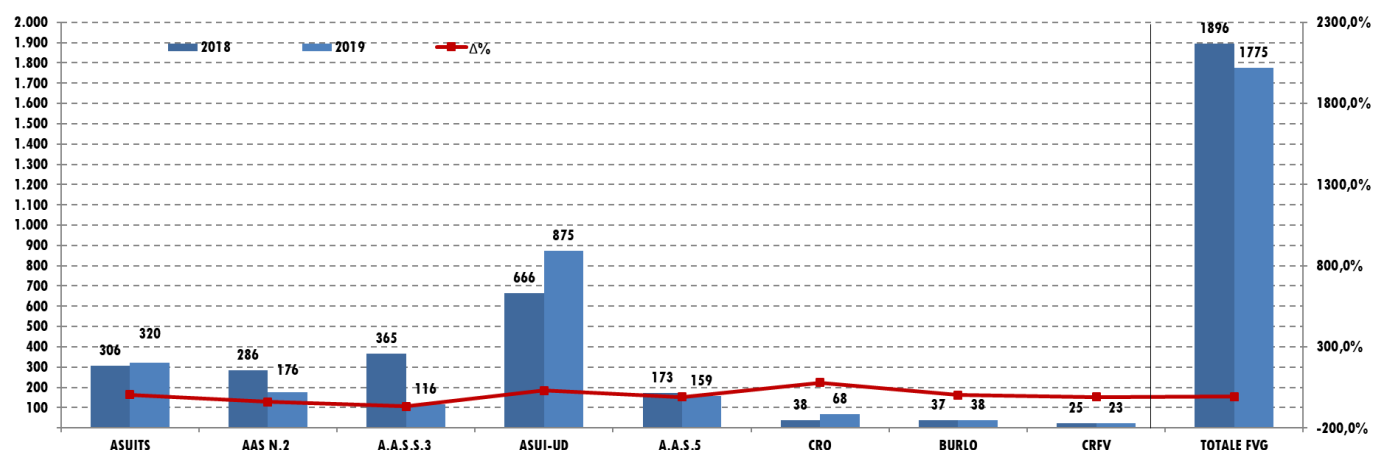
Nel 2019 il numero di segnalazioni inserite in RNF dalla regione Friuli Venezia Giulia sono state 1.775, pari ad un tasso annuo di 1461 segnalazioni per milione di abitanti.

**Figura 1. Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 2008-2019**



Analizzando l'andamento per Azienda sanitaria, si osserva una riduzione del numero complessivo di segnalazioni (farmaci + vaccini) in tre Aziende su sette ed in particolare, come riportato in Figura 2, la riduzione ha interessato AAS2 (-38,2%), ASS3 (-68,2%) e AAS5 (-8,1%). Nelle restanti Aziende per l'anno le segnalazioni sono aumentate nel seguente modo: CRO (78,9%), ASUIUD (31,4%), ASUTS (4,6%) e BURLO (2,7%).

**Figura 2. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Confronto anni 2017-2019**

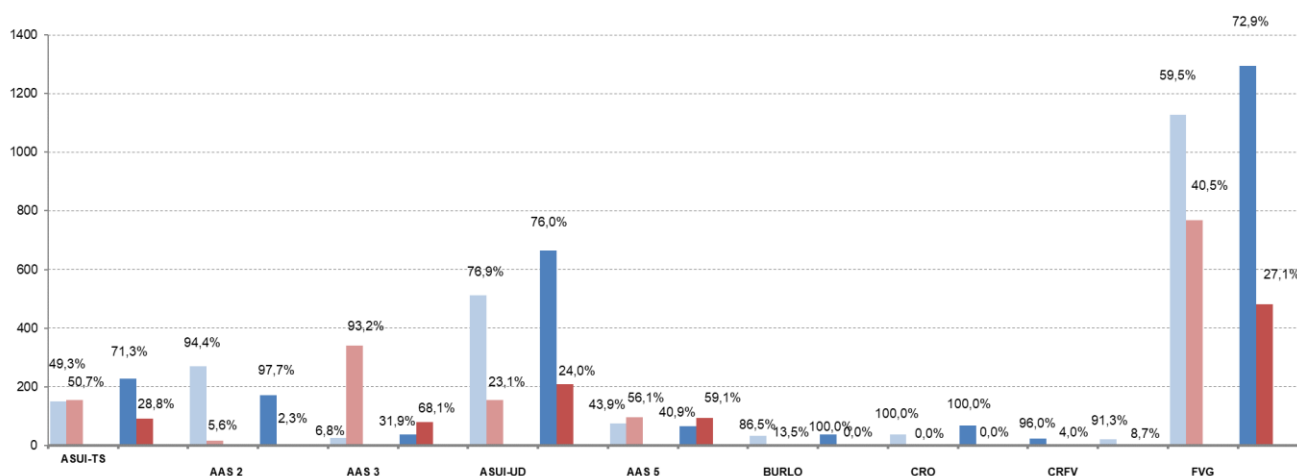




In generale nel 2019, a differenza del 2018, la diminuzione in valori assoluti delle segnalazioni ha riguardato principalmente la quota dei vaccini. Complessivamente a livello regionale nel 2019 a fronte di un aumento delle segnalazioni per farmaci (1294 nel 2019 vs 1129 nel 2018) si osserva una consistente riduzione del numero di segnalazione dei vaccini (481 nel 2019 vs 768 nel 2018).

La Figura 3 riporta la distribuzione delle segnalazioni tra le Aziende sanitarie della Regione per gli anni 2018-2019, con evidenza delle quote di ADR espresse in % e distinte tra vaccini e farmaci, nonché l'incidenza percentuale delle ADR sul totale delle segnalazioni, che nel 2019 si assesta a 72,9% per i farmaci e 27,1% per i vaccini rispetto al 59,5% per farmaci e 40,5% per vaccini dell'anno precedente.

**Figura 3. Distribuzione percentuale del numero di segnalazioni per azienda sanitaria – Dettaglio ADR da farmaco e da vaccino – Confronto anni 2018-2019**



L'OMS, nel definire un sistema efficiente di farmacovigilanza, indica il *gold standard* della segnalazione spontanea pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% relative a reazioni avverse gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici.

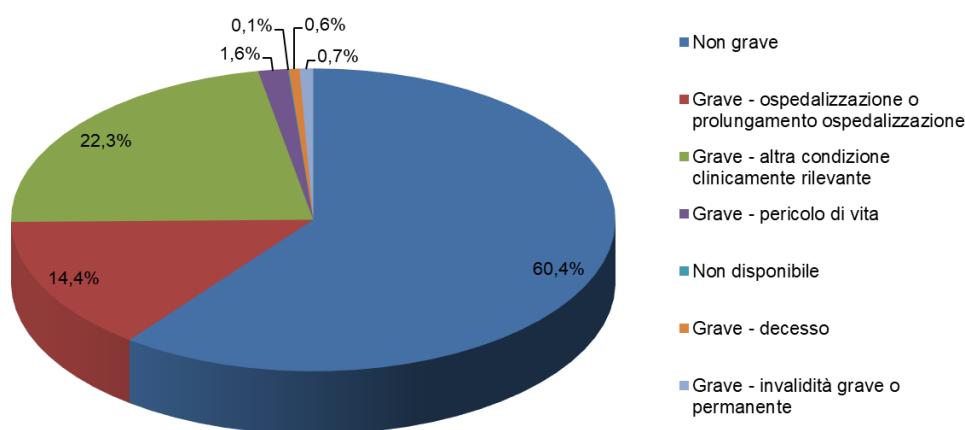
Il grado di severità di una reazione avversa non è soggettivo. La normativa vigente per reazione avversa grave intende una reazione che:

- ha provocato decesso,
- ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo di vita,
- ha provocato anomalie congenite/deficit nel neonato,
- ha provocato altra condizione clinicamente rilevante (IME - Important Medically Event).

Nel 2019 il numero di ADR gravi è stato pari al 39,6% (n=703) e pertanto in FVG è stato ripristinato il raggiungimento del valore percentuale di riferimento OMS sopraindicato (Figura 4), che per gli anni 2017 e 2018 risultava alterato a fronte di un elevato incremento nelle ADR non gravi da vaccino.

Considerando separatamente le schede di segnalazione di ADR farmaco/vaccino, emerge che nell'anno in esame la codifica grave è stata attribuita al 47,1% (n=610/1294) delle schede di segnalazioni da farmaco e al 19,3% (n=93/481) di quelle da vaccino.

**Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2019**



Dalla distribuzione complessiva per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni (n=1.775) emerge che il 22,3% (n=396) delle ADR ha provocato “altra condizione clinicamente rilevante” secondo i criteri IME, il 14,4% (n= 255) delle ADR ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa, seguito dal pericolo di vita 1,6%, invalidità grave o permanente 0,7% e decesso 0,6%.

## 2. Nesso di causalità

La definizione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, in quanto consente una valutazione sulla probabilità che una certa reazione avversa sia collegata alla terapia. In Italia il sistema della segnalazione spontanea utilizza l'algoritmo di Naranjo<sup>1</sup> per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS<sup>2</sup> per le segnalazioni da vaccini.

L'algoritmo di Naranjo è una scala di probabilità che consiste in una serie di domande, ad ognuna delle quali viene assegnato un punteggio prefissato ed i vari punteggi contribuiscono a determinare un valore cumulativo (somma), che viene poi associato ad un parametro di causalità (dubbio, possibile, probabile, molto probabile). Maggiore è la somma, maggiore è la probabilità che la reazione avversa sia collegata al

1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol ther 1981;30:239-45

2 Who, adverse events following immunization (AEFI): causality [http://www.who.int/immunization\\_safety/en/](http://www.who.int/immunization_safety/en/)

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità

farmaco. La valutazione del nesso di causalità è inoltre fortemente dipendente dalla qualità delle informazioni presenti nella scheda di segnalazione. Maggiore è la qualità del dato, migliore risulta la valutazione del nesso.

Si precisa che tale valutazione non ha finalità diagnostiche e/o medico legali, ma è rivolta ad identificare nuove informazioni che suggeriscono una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di una associazione nota tra un medicinale, tali da giustificare approfondimenti con ulteriori strumenti ed intervenire, eventualmente, con appropriate azioni regolatorie al fine di rendere l'uso dei medicinali sempre più sicuro.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di farmacovigilanza, per tutte le 610 ADR gravi da farmaco inserite in RNF dalla Aziende Sanitaria nel 2019 (sono state escluse le segnalazioni gravi inserite direttamente dalle ditte farmaceutiche in Eudravigilance), è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti utilizzando l'algoritmo di Naranjo (Tabella 1). Per 13 reazioni l'esito dell'algoritmo risulta "Non disponibile".

**Tabella 1. Attribuzione del nesso di causalità fra farmaco e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2019**

	N° casi
Dubbio	2
Possibile	258
Probabile	335
Molto probabile	2

Per quanto riguarda invece i vaccini, in analogia a quanto avviene per i farmaci, su 482 schede di ADR da vaccino inserite in RNF è stato calcolato il nesso di causalità (Algoritmo WHO vaccini), per 93 segnalazione di ADR grave (Tabella 2). Per due schede gravi non è stato possibile valutare il causality assesment in quanto sono state inserite direttamente dalle Ditte farmaceutiche in Eudravigilance. Per 1 reazione l'esito dell'algoritmo risulta "Non disponibile".

**Tabella 2. Attribuzione del nesso di causalità fra vaccino e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2019**

	N° casi
Indeterminato	11
Inclassificabile	1
Non correlabile	8
Correlabile	72

In entrambi i casi, l'esito è stato successivamente inviato ai responsabili aziendali di farmacovigilanza per un ritorno informativo ai segnalatori.

### 3. Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni in funzione dell'esito (Tabella 3) ha permesso di rilevare che nel 2019 nella maggior parte dei casi (52,8%) si è verificata una risoluzione completa dell'ADR, mentre nel 29,8% si è registrato un miglioramento, nel 8,8 la codifica è "non è disponibile", nel 6,8% è stata scelta la codifica "non ancora guarito", nel 1,1% una risoluzione con postumi.

Si precisa che il numero delle segnalazioni ad esito fatale (0,6%), include sia casi per cui l'ADR è correlata al farmaco, sia casi in cui il medicinale può aver contribuito all'esito finale della segnalazione.

La normativa vigente stabilisce, infatti, che i *follow up* delle sospette reazioni avverse possano essere richiesti al segnalatore dal responsabile aziendale di farmacovigilanza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario e comunque per le reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabili. Per i casi di reazioni avverse ad esito fatale, la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza è comunque sempre tenuta ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza nell'apposita sezione follow-up.

**Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per esito della reazione – Anno 2019**

ESITO	Numero segnalazioni 2019	Incidenza %
Risoluzione completa adr il	938	52,8%
Miglioramento	529	29,8%
Non disponibile	157	8,8%
Non ancora guarito	121	6,8%
Risoluzione con postumi	20	1,1%
Decesso	10	0,6%

## 4. Provenienza delle segnalazioni

Dal 22 novembre 2017, in seguito all'entrata in vigore della nuova versione di Eudravigilance (la piattaforma europea per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di sperimentazione clinica nell'UE), AIFA ha semplificato le categorie "fonte di segnalazione" presenti in RNF adeguandole a quelle europee.

Pertanto le categorie ad oggi presenti sulla RNF sono le seguenti:

- medico,
- altro operatore sanitario,
- farmacista,
- paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria,
- avvocato.

Come mostrato in tabella 4, nel 2019 la principale categoria di segnalatori è rappresentata da medici, (62,7%), seguiti da "altro operatore sanitario" (31,6%).

**Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza – Anno 2019**

CATEGORIA SEGNALATORE*	Numero segnalazioni 2019	Incidenza %	Δ% 19-18
medico	1.113	62,7%	10,6%
altro operatore sanitario	561	31,6%	-7,3%
farmacista	48	2,7%	-78,5%
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	52	2,9%	-16,1%
Avvocato	1	0,1%	-100,0%

\*nessuna ADR "NON DISPONIBILE"

Rispetto all'anno precedente si evidenzia una riduzione delle segnalazioni da farmacisti (-78,5%) e una diminuzione delle segnalazioni dai paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria (-16,1%).

## 5. Farmaci maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-terapeutico-clinica (ATC) (Tabella 5), nel 2019, in analogia con l'anno precedente, il maggior numero di segnalazioni, pari a 674 (38,0%), ha riguardato farmaci appartenenti alla classe ATC J-Antimicrobici generali per uso sistemico, tra i quali rientrano anche i vaccini, seguono l'ATC L-Antineoplastici ed immunomodulatori con 327 segnalazioni (18,4%) e l'ATC B-Sangue ed organi emopoietici con 274 schede inserite (15,4%). Queste tre classi rappresentano oltre il 71,8% delle segnalazioni.

**Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ACT dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2019**

ATC	Numero segnalazioni 2019	Incidenza* %	Δ% 19-18
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	674	38,0%	-28,3%
L - Antineoplastici e Immunomodulatori	327	18,4%	22,9%
B - Sangue ed organi emopoietici	274	15,4%	8,7%
N - Sistema nervoso centrale	154	8,7%	3,4%
C - Sistema cardiovascolare	104	5,9%	42,5%
V - Vari	83	4,7%	76,6%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	73	4,1%	17,7%
M - Sistema muscolo-scheletrico	71	4,0%	317,6%
R - Sistema Respiratorio	16	0,9%	33,3%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	14	0,8%	-22,2%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	12	0,7%	200,0%
S - Organi di senso	12	0,7%	-25,0%
-	11	0,6%	266,7%
D - Dermatologici	9	0,5%	350,0%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	2	0,1%	-97,6%

\* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1775)

Considerando successivamente i singoli principi attivi segnalati (Tabella 6), si può osservare che una quota importante delle segnalazioni riguarda i vaccini: infatti, tra i primi venti principi attivi per numero assoluto di segnalazioni compaiono nove vaccini. La colonna “rank 2018” riporta inoltre il confronto con l'anno precedente.

Considerando invece solo i farmaci segnalati, tra le prime venti voci, si osserva la presenza sia di farmaci di impiego prevalentemente territoriale che di principi attivi ad esclusivo uso ospedaliero. Nel 2019 tra i medicinali di uso territoriale il farmaco più segnalato è stato il warfarin (n= 76, 4,3%) seguito dall'amoxicillina/acido clavulanico (n= 53, 3,0%).

Tabella 6. Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni – Anno 2019

	Principio Attivo	Numero segnalazioni 2019	Incidenza* %	Δ% 19-18	Rank 2018
1	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	116	6,5%	-68,2%	1
2	WARFARIN SODICO	76	4,3%	35,7%	2
3	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	53	3,0%	35,9%	8
4	PACLITAXEL	46	2,6%	53,3%	11
5	ACIDO ACETILSALICILICO	45	2,5%	12,5%	7
6	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	42	2,4%	-6,7%	5
7	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	40	2,3%	-24,5%	3
8	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	39	2,2%	30,0%	12
9	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	38	2,1%	-2,6%	9
10	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	33	1,9%	-36,5%	4
11	VACCINO PNEUMOCOCCICO	33	1,9%	450,0%	21
12	RIVAROXABAN	32	1,8%	28,0%	16
13	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	29	1,6%	-31,0%	6
14	DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO	28	1,6%	-12,5%	10
15	APIXABAN	27	1,5%	17,4%	17
16	IODIXANOLO	27	1,5%	0,0%	15
17	IBUPROFENE	23	1,3%	91,7%	19
18	OXALIPLATINO	23	1,3%	-17,9%	14
19	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	22	1,2%	-26,7%	13
20	CARBOPLATINO	22	1,2%	37,5%	18
21	VACCINO PAPPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	20	1,1%	150,0%	19

\* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1775)

## 6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto

Le ADR presenti in RNF sono inserite e codificate secondo la terminologia adottata da MedDRA, ossia tramite il dizionario medico internazionale sviluppato per standardizzare le comunicazioni tra le autorità regolatorie e le Aziende farmaceutiche. Tale terminologia è utilizzata durante tutto il processo regolatorio, dal pre-marketing al post-marketing per l'inserimento e trasferimento dei dati, per la loro analisi e per le presentazioni. Ogni termine MedDRA è associato a un codice numerico di 8 cifre che rimane invariato

nelle varie lingue: in questo modo viene garantita l'accuratezza e la precisione nell'ambito di uno scambio di dati internazionale.

La terminologia MedDRA è strutturata gerarchicamente in 5 livelli di classificazione:

1. SOC (System Organ Class)
2. HLTG (High Level Group Term)
3. HLT (High Level Term)
4. PT (Preferred Term)
5. LLT (Low Level Term)

Ai fini della codifica di una ADR risultano importanti il primo livello (SOC, es. patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), definito come sistema d'organo di appartenenza e il quarto livello (PT), ovvero un singolo concetto medico con cui viene identificata una ADR (es. orticaria).

Per consentire una corretta lettura del dato a titolo di esempio in Tabella 7 sono riportate alcune codifiche MedDRA SOC (I livello) associate alle principali codifiche PT (quarto livello) oggetto di segnalazione nel 2018.

**Tabella 7. Esempi di codifiche MedDRA SOC associate al Preferred Term (PT) –**

MedDRA SOC	MedDRA PT
Patologie gastrointestinali	Vomito
	Nausea
	Diarrea
	Distensione dell'addome
	Dolore addominale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia
	Dolore
	Gonfiore articolare in sede di vaccinazione
	Iperpiressia
	Malessere
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Parestesia
	Tremore
	Presincope
	Perdita di coscienza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria
	Eritema
	Eruzione cutanea
	Prurito
	Vescicola
Patologie vascolari	Rossore
	Ipotensione
	Ipertensione



	Vampata di calore
	Emorragia

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per SOC (Tabella 8) emerge che nel 2019 le reazioni più segnalate hanno riguardato la classe “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” con 585 segnalazioni (33,0%), seguite dalle “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (n=432, 24,3%), “Patologie gastrointestinali” (n= 332, 19,0%) e dalle “Patologie del sistema nervoso” (n=214, 12,1%).

**Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Classes (SOCs) – Anno 2019**

MedDRA SOC	Numero segnalazioni 2019	Incidenza* %	Δ% 19-18
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	585	33,0%	-29,3%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	432	24,3%	-8,9%
Patologie gastrointestinali	338	19,0%	1,8%
Patologie del sistema nervoso	214	12,1%	-10,8%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	185	10,4%	1,6%
Patologie vascolari	166	9,4%	-45,0%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	115	6,5%	53,3%
Patologie del sistema emolinfopoietico	111	6,3%	16,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	106	6,0%	-16,5%
Disturbi psichiatrici	100	5,6%	-27,0%
Esami diagnostici	95	5,4%	143,6%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	65	3,7%	22,6%
Patologie cardiache	52	2,9%	2,0%
Disturbi del sistema immunitario	48	2,7%	100,0%
Infezioni ed infestazioni	40	2,3%	-13,0%
Patologie renali e urinarie	40	2,3%	8,1%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	29	1,6%	7,4%
Patologie dell'occhio	25	1,4%	-37,5%
Patologie epatobiliari	15	0,8%	66,7%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	7	0,4%	-22,2%
Problemi di prodotto	5	0,3%	150,0%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	3	0,2%	50,0%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	2	0,1%	-33,3%
Procedure mediche e chirurgiche	2	0,1%	100,0%

La Tabella 8 riporta il dettaglio della distribuzione delle codifiche delle segnalazioni secondo il IV livello, Preferred Terms (PT). Tra le reazioni maggiormente segnalate (in tabella compaiono le prime 20 voci) si rilevano piressia, rossore, dolore, gonfiore articolare in sede di vaccinazione.

**Tabella 9. Distribuzione delle ADR segnalate per Preferred Terms (PT) – Anno 2019**

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2019	Incidenza* %	Δ% 19-18
Piressia	130	7,3%	-61,4%
Orticaria	99	5,6%	-13,9%
Eritema	95	5,4%	-12,0%
Prurito	85	4,8%	-22,7%
Vomito	77	4,3%	-6,1%
Reazione in sede di iniezione	76	4,3%	3700,0%
Epistassi	76	4,3%	40,7%
Iperpiressia	72	4,1%	-8,9%
Nausea	69	3,9%	-13,8%
Rossore	68	3,8%	-68,9%
Eruzione cutanea	65	3,7%	-39,3%
Sovradosaggio	63	3,5%	85,3%
Dolore	60	3,4%	-69,4%
Anemia	53	3,0%	103,8%
Diarrea	50	2,8%	16,3%
Reazione in sede di vaccinazione	50	2,8%	4900,0%
Astenia	43	2,4%	7,5%
Rapporto internazionale normalizzato aumentato	39	2,2%	1850,0%
Cefalea	38	2,1%	-34,5%
Mialgia	37	2,1%	-14,0%

## Conclusioni

Dall'analisi dei dati emersi nel presente Rapporto e in considerazione degli indicatori proposti dall'OMS, risulta che l'attività di farmacovigilanza in FVG sia efficiente e in costante aumento.

Rispetto all'anno 2018, si è osservato un trend lievemente in diminuzione delle segnalazioni, per effetto di una riduzione nelle segnalazioni da vaccino, con un tasso (per milione di abitanti) che, comunque, risulta superiore al gold standard di riferimento di quasi cinque volte. Il Friuli Venezia Giulia si conferma pertanto come regione virtuosa in termini in quantità di segnalazione.

L'attività di monitoraggio sulla qualità del dato nella segnalazione, quale aspetto imprescindibile per centrare l'obiettivo di una farmacovigilanza veramente "informativa", avviata nel corso del 2018 a livello regionale in collaborazione con i referenti aziendali e in linea con l'ultimo aggiornamento delle Linee Guida AIFA, sta producendo i primi risultati in termini di miglioramento sia nella qualità delle segnalazioni che nella conseguente valutazione del causality assessment da parte del CRFV.

Prosegue la partecipazione attiva della regione alle specifiche progettualità AIFA il cui avvio è previsto nel corso 2020 in tema di farmacovigilanza e con particolare riferimento valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci biologici Originator e biosimiliari (progetto VALORE) e alla Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino in collaborazione con altre regioni, al fine di una maggior sensibilizzazione di operatori sanitari e cittadini alla segnalazione.

In conclusione l'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti messi a disposizione dalla Farmacovigilanza, si configura come un aspetto prioritario dell'assistenza sanitaria, a cui tutti gli operatori sanitari dovrebbero concorrere, per adottare comportamenti ed azioni mirati a garantire i migliori esiti di salute. Il mantenimento e il miglioramento dei risultati fino ad oggi ottenuti richiedono costanti iniziative di formazione/informazione in materia di Farmacovigilanza rivolte non solo agli operatori sanitari, ma anche ai cittadini.