

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

Anno 2020



Indice

Premessa.....	4
Finalità del documento	6
Fonti dei dati e metodi	6
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG	7
1. Andamento delle segnalazioni	7
2. Nesso di causalità.....	11
3. Esito delle reazioni avverse segnalate	12
4. Provenienza delle segnalazioni	12
5. Farmaci maggiormente segnalati	14
6. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto	15
Conclusioni.....	19

Il presente Report è stato curato da:

Centro regionale di Farmacovigilanza

farmacovigilanza@regione.fvg.it

040-3775581/5612

Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità

Servizio pianificazione, controllo, economia sanitaria
e assistenza farmaceutica

Paola Rossi

Cristina Zappetti

Lucian Ejlli

Sarah Samez

Monica Zanier

Michela Foschiatti

Giovanna Zerial

In collaborazione con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza

ASUFC: Germana Modesti

ASUGI: Chiara Roni

ASFO: Basso Barbara

IRCCS-Burlo: Marta Paulina Trojniak e Anna Arbo

IRCCS-CRO: Paolo Baldo

ARCS: Francesca Garofalo

Dicembre 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 nel tempo per la popolazione.

Complessivamente i dati sulla sicurezza dei medicinali possono essere ricavati da differenti fonti quali ad esempio segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

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

Per segnalazione spontanea si intende una *“Comunicazione non sollecitata che descriva 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, 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.

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, rivedendo in primis la definizione stessa di reazione avversa, ora intesa come: **“Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”**.

Ne consegue che tra gli effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale rientrano 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.

(1) World Health Organisation Collaborating Centre for International Drug Monitoring (2007) The importance of pharmacovigilance. Available at <http://www.who-umc.org>. Cited 18 Dec 2007

COME SEGNALARE

Gli operatori sanitari e i cittadini possono effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa:

- direttamente online attraverso la piattaforma Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it), disponibile anche sul portale dell'AIFA, seguendo la procedura guidata;
- 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.

Con riferimento alle tempistiche previste per la segnalazione, il Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 ha stabilito nello specifico per gli operatori sanitari che:

- *“I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro 2 giorni, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell’ambito della propria attività”*
- *“I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica”,* tra cui anche vaccini.

5

Affinché il percorso di segnalazione sia completo, la tempestività con cui un evento avverso viene segnalato non può prescindere dall'accuratezza dei dati inseriti nelle schede di segnalazione. Nel contesto della qualità del dato, particolare importanza assumono: la chiara identificazione da parte dei segnalatori, operatori sanitari o cittadini, del *“Farmaco sospetto”* e del/degli eventuali *“Farmaci concomitanti”*, della data d'assunzione del farmaco e d'insorgenza della reazione avversa, di esami diagnostici a supporto dell'evento e di eventuali patologie concomitanti.

Secondo quanto definito da AIFA, si classifica:

- *“Sospetto”*, ogni medicinale assunto dal paziente e sospettato dal segnalatore di aver determinato la reazione avversa;
- *“Concomitante”*, ogni medicinale assunto dal paziente nel momento in cui viene osservata la reazione avversa, ma non ritenuto responsabile della reazione stessa.

Al fine di sensibilizzare costantemente operatori sanitari e cittadini alla Farmacovigilanza, l'AIFA promuove periodicamente programmi e studi di Farmacovigilanza attiva, volti alla raccolta e all'analisi delle sospette reazioni avverse (ADRs) con il coinvolgimento dei Centri regionali di Farmacovigilanza istituiti in tutte le regioni, con l'obiettivo primario di aumentare le conoscenze sui farmaci, migliorarne le modalità di utilizzo, monitorarne costantemente il profilo di sicurezza, nell'ambito della reale pratica clinica.

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 in Friuli Venezia Giulia nell'anno 2020, confrontandoli con i dati dell'anno precedente (anno 2019).

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 2020.

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 2019.

Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

1. Andamento delle segnalazioni

Il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato sempre in crescita dal 2012, superando quello nazionale negli anni 2016, 2017, 2018, 2019 e 2020 (Figura 1). Questo costante aumento delle segnalazioni può essere correlato ad un'aumentata sensibilità degli operatori sanitari, raggiunta anche grazie ai numerosi progetti di farmacovigilanza attiva, avviati con fondi AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) già nel corso del 2018 o del 2019, utili nel supportare la segnalazione di specifici eventi avversi.

In particolare dal 2018 sono attivi progetti per il miglioramento della sicurezza dei medicinali attraverso la valutazione delle schede di ADR derivanti dal pronto soccorso ospedaliero, progetti volti ad ottimizzare l'accesso ai farmaci e a garantirne un uso appropriato e sicuro per la cura delle malattie rare nella regione Friuli Venezia Giulia, progetti di farmacovigilanza attiva relativi a specifiche classi di medicinali, quali ad esempio gli antidepressivi, o relativi a specifiche aree terapeutiche quali l'oncologia e la diabetologia.

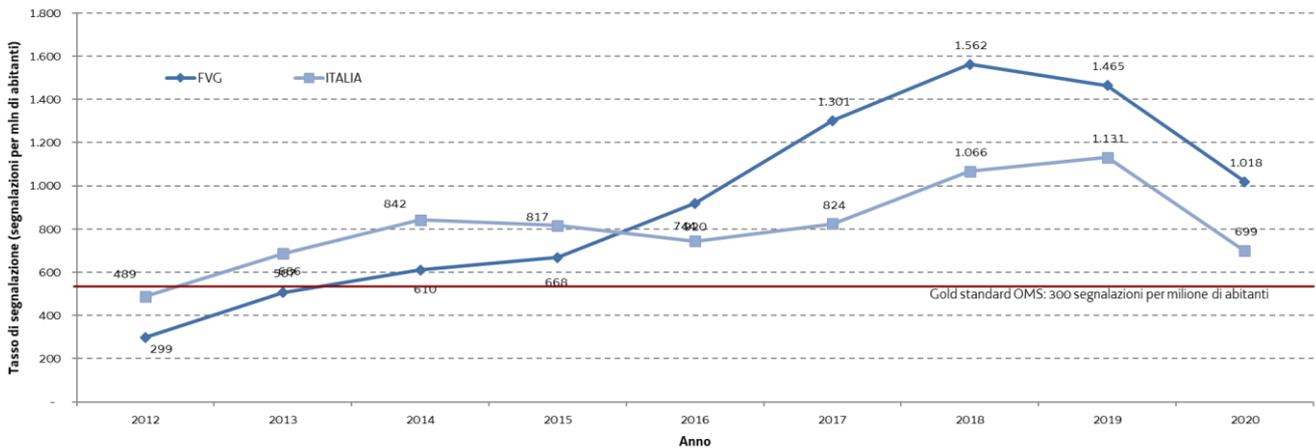
Non ultimi progetti multiregionali quali il "Progetto VigifarmacoVax, incentrato sul supporto alla segnalazione per operatori sanitari e genitori in tema di sospetti eventi avversi associati alle vaccinazioni della prima infanzia. Tutti i progetti in essere sono possibili grazie alla collaborazione tecnico scientifica ed amministrativa tra il CRFV, le Aziende Sanitarie Universitarie e non, gli Istituti di Ricovero e cura a carattere scientifico e specifiche realtà regionali, quali ad esempio il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Il rafforzamento della Farmacovigilanza quale disciplina a tutela della salute pubblica, nel 2020 continua a realizzarsi anche attraverso percorsi di formazione *ad hoc* rivolti agli operatori sanitari: 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 sui percorsi pratici della segnalazione spontanea. Nel corso del 2020 in particolare, il CRFV del Friuli Venezia Giulia, ha garantito l'acquisizione di programmi FaviFAD aggiornati, estendendo l'accesso alla formazione FaviFad non solo al personale sanitario ospedaliero, ma anche territoriale (MMG, farmacisti, infermieri del territorio).

Nel 2020 il numero di segnalazioni inserite in RNF dalla regione Friuli Venezia Giulia sono state 1.228, pari ad un tasso annuo di 1018 segnalazioni per milione di abitanti.

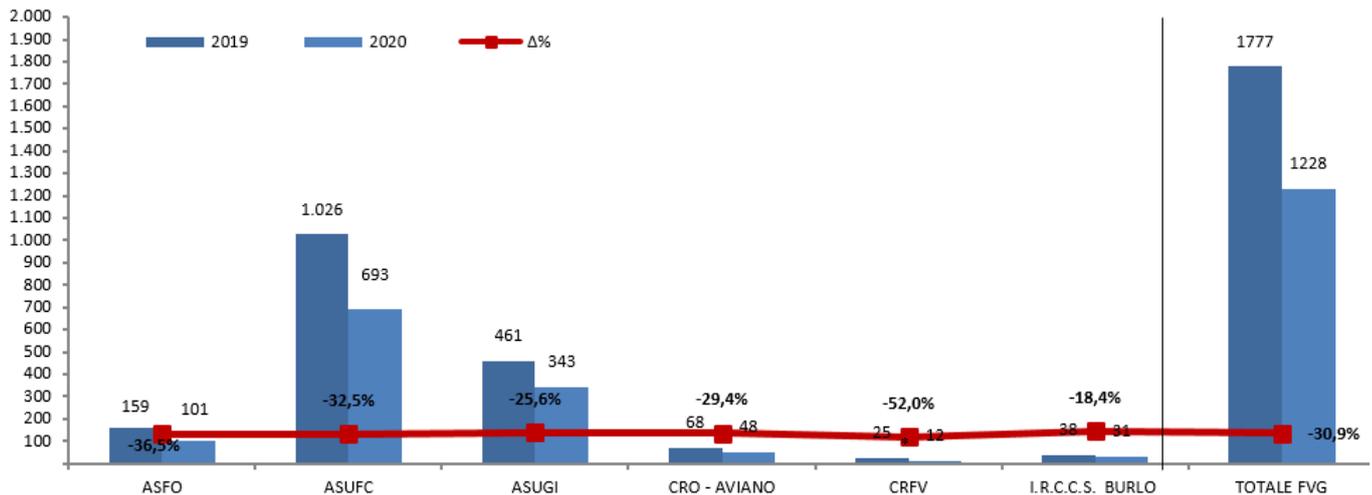
La flessione negativa rispetto all'anno precedente (Figura 1) è sovrapponibile con quanto registrato a livello nazionale, ed è probabilmente attribuibile all'emergenza sanitaria da COVID-19, che ha comportato da un lato un maggior coinvolgimento degli operatori sanitari in attività prioritarie correlate alla gestione dell'emergenza in corso, dall'altro un minore accesso alle strutture ospedaliere ai fini di un contenimento dei contagi.

Figura 1. Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 12-2020



Complessivamente in Friuli Venezia Giulia, nel 2020 rispetto al 2019, si osserva una diminuzione media del numero di segnalazioni pari al -31%. Analizzando nel dettaglio l'andamento per Azienda sanitaria, in tutte le Aziende della Regione si osserva un calo della segnalazione, espresso come variazione percentuale, con valori in un range compreso tra il -18,4% e il -36,5%, riportati in dettaglio nella Figura 2.

Figura 2. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Confronto anni 2019-2020



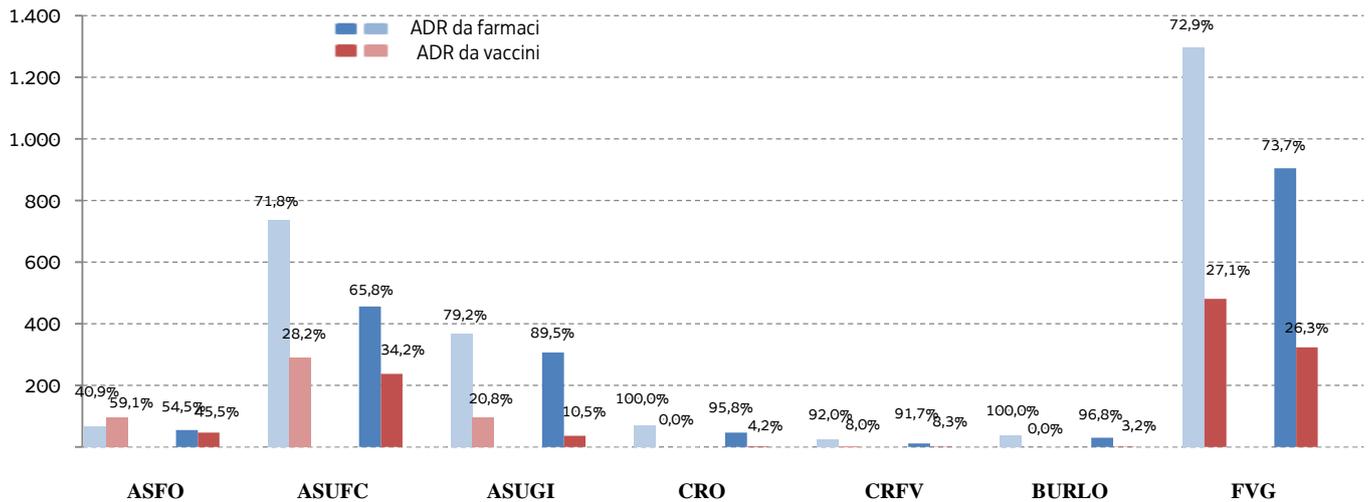
* Le segnalazioni attribuite al Centro Regionale di Farmacovigilanza derivano dalla riassegnazione di specifiche schede in RNF a seguito del riordino del sistema sanitario regionale 2020.

In Figura 3 si riporta la distribuzione delle segnalazioni in ciascuna Azienda sanitaria della Regione/IRCCS, relativamente agli anni 2019 e 2020, con evidenza delle quote di ADR distinte tra vaccini (in rosso) e farmaci (in

blu). L'incidenza percentuale delle ADR sul totale delle segnalazioni, nel 2020 si assesta al 73,7% per i farmaci e al 26,3% per i vaccini.

In generale nel 2020, a differenza del 2019, si osserva una diminuzione delle segnalazioni che ha riguardato sia le schede da farmaco (905 nel 2020 vs 1295 nel 2019) che da vaccino (323 nel 2020 vs 480 nel 2019).

Figura 3. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Dettaglio ADR da farmaco e da vaccino – Confronto anni 2019-2020 –

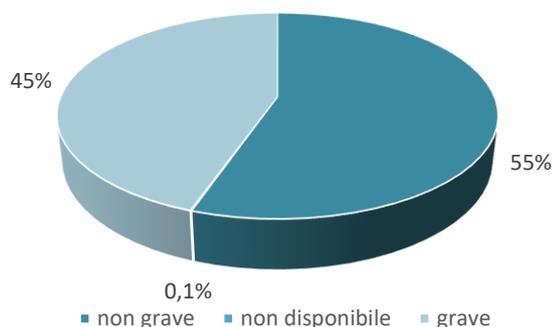


L'OMS, nel definire un sistema efficiente di farmacovigilanza, indica il *gold standard* della segnalazione spontanea pari a 300 segnalazioni/anno per milione di abitanti, di cui almeno il 30% relative a reazioni avverse gravi e provenienti da almeno il 10% dei medici.

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 2020 il numero di ADR gravi totali è pari al 44,6% (n=548/1228), pertanto in FVG il valore percentuale di riferimento OMS sopraindicato "almeno il 30% delle segnalazioni relative a reazioni avverse gravi" è stato raggiunto.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2020

Nello specifico, sul totale delle segnalazioni da vaccino, le ADR gravi costituiscono il 23,2% (n=75/323), nella gran parte dei casi la gravità risulta definita come “non grave” con il 76,5% (n=247/323), mentre per una singola segnalazione (0,3%) la gravità non è stata definita.

Per le segnalazioni di ADR da farmaco, emerge che, nell’anno in esame, la codifica grave è stata attribuita al 52,3 % (n=473/905) dei casi, mentre la non gravità al 47,7% (n=432/905).

Nel 2020, a differenza del 2019, la diminuzione in valori assoluti della segnalazione da farmaco ha riguardato sia le segnalazioni gravi con una variazione del -29,2% (473 nel 2020 vs 611 nel 2019) che le non gravi, con una variazione del -36,8% (432 nel 2020 vs 684 nel 2019).

Per i vaccini si registra il medesimo andamento con una diminuzione delle gravi del -18,5% (75 nel 2020 vs 92 nel 2019) e delle non gravi del -36,2% (247 nel 2020 vs 387 nel 2019). Il minor calo delle segnalazioni di ADR con codifica grave evidenzia una costante attenzione dei segnalatori a eventi particolarmente significativi, nonostante il periodo pandemico in corso.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2020

GRAVITÀ	segnalazioni 2020	Incidenza %	Δ% 20-19
non gravi	679	55,3%	-5,0%
non disponibile	1	0,1%	0,0%
grave-altra condizione clinicamente rilevante	328	26,7%	4,3%
grave-anomalie congenite/deficit del neonato	1	0,1%	
grave-decesso	8	0,7%	0,1%
grave-invalidità grave o permanente	8	0,7%	-0,1%
grave-ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	178	14,5%	0,1%
grave-pericolo di vita	25	2,0%	0,0%

Dalla distribuzione per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni (n=1.228) emerge che il 26,7 % (n=328) delle ADR è codificata come *grave - altra condizione clinicamente rilevante*, il 14,5% (n= 178) ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa, seguono pericolo di vita 2,0% (n=25), invalidità grave o permanente 0,7% (n=8) e decesso 0,7% (n=8).

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 Naranjo¹ per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS² 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 farmaco.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di farmacovigilanza, per tutte le 473 ADR gravi da farmaco inserite in RNF dalla Aziende Sanitaria nel 2020 (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).

Tabella 1. Attribuzione del nesso di causalità fra farmaco e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2020

Nesso di causalità	2020
molto probabile	1
non disponibile	6
possibile	237
probabile	229

Per quanto riguarda invece i vaccini, in analogia a quanto avviene per i farmaci, su 323 schede di ADR da vaccino inserite in RNF il nesso di causalità (Algoritmo WHO vaccini) è stato calcolato per 75 schede di ADR grave (Tabella 2).

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/

Tabella 2. Attribuzione del nesso di causalità fra vaccino e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2020

Nesso di causalità	2020
correlabile	60
inclassificabile	2
indeterminato	2
non correlabile	11

In tutti i casi, l'esito è stato successivamente inviato ai responsabili locali 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 2020 nella maggior parte dei casi (50,8%) si è verificata una risoluzione completa dell'ADR, mentre nel 26,5% si è registrato un miglioramento, nel 8,4% è stata scelta la codifica "non ancora guarito", nel 1,4% una risoluzione con postumi, mentre per il 12,2% la codifica dell'esito non è disponibile.

Si precisa che il numero delle segnalazioni ad esito fatale (0,7%), 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 2020

ESITO	segnalazioni 2020	Incidenza %	Δ% 20-19
decesso	8	0,7%	0,1%
miglioramento	326	26,5%	-3,2%
non ancora guarito	103	8,4%	1,6%
non disponibile	150	12,2%	3,4%
risoluzione completa ADR	624	50,8%	-2,1%
risoluzione con postumi	17	1,4%	0,3%

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 2020 la principale categoria di segnalatori è rappresentata da medici, (62.1%), seguiti da "altro operatore sanitario" (28,8%).

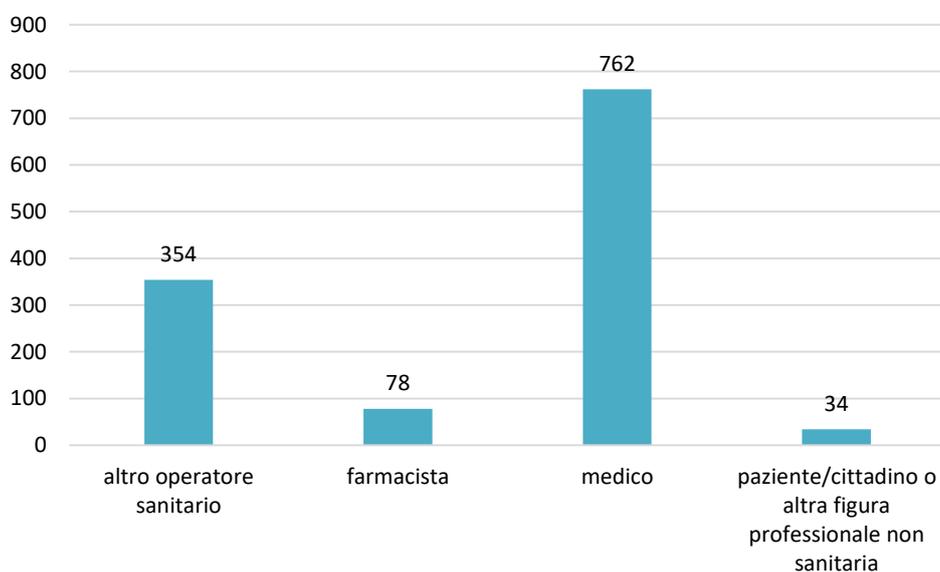
Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per categoria di segnalatori – Anno 2020

CATEGORIA SEGNALATORE*	segnalazioni 2020	Incidenza %	Δ% 20-19
altro operatore sanitario	354	28,8%	-36,9%
farmacista	78	6,4%	62,5%
medico	762	62,1%	-31,5%
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	34	2,8%	-34,6

13

Rispetto all'anno precedente si evidenzia un aumento delle segnalazioni da farmacisti (+3,7%) e una diminuzione delle segnalazioni da medico (-0,7%) e da altra figura professionale non sanitaria (-2,7 %).

Distribuzione delle figure professionali nelle segnalazioni del 2020



4. Farmaci maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-terapeutico-chimica (ATC) (Tabella 5), nel 2020, il maggior numero di segnalazioni, pari a 431 (35,1%), riguarda medicinali 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 304 segnalazioni (24,8%) e l'ATC B-Sangue ed organi emopoietici con 201 schede inserite (16,4%). Queste tre classi di medicinali rappresentano oltre il 76,3% delle segnalazioni.

Il dato in tabella assume particolare significato in termini di variazione % 2020 vs 2019: per tutte le classi ATC la variazione del dato di segnalazione tende a valori negativi.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ACT dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2020

ATC	segnalazioni 2020	Incidenza* %	Δ% 20-19
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	431	35,1%	-36,0%
L - Antineoplastici e Immunomodulatori	304	24,8%	-7,0%
B - Sangue ed organi emopoietici	201	16,4%	-26,6%
N - Sistema nervoso centrale	76	6,2%	-51,0%
C - Sistema cardiovascolare	72	5,9%	-30,8%
V - Vari	51	4,2%	-38,6%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	40	3,3%	-45,2%
M - Sistema muscolo-scheletrico	36	2,9%	-49,3%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	10	0,8%	-16,7%
R - Sistema Respiratorio	10	0,8%	-37,5%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	7	0,6%	-50,0%
D - Dermatologici	6	0,5%	-33,3%
S - Organi di senso	3	0,2%	-75,0%
-	2	0,2%	-83,3%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0,1%	-66,7%

Considerando nel dettaglio singoli principi attivi segnalati (Tabella 6), si può osservare che una quota importante delle segnalazioni da vaccino riguarda i vaccini della prima infanzia.

Per quanto riguarda i farmaci, tra gli oncologici prevale la segnalazione associata a paclitaxel, tra gli anticoagulanti prevale la segnalazione di eventi avversi associati a warfarin piuttosto che ai singoli anticoagulanti orali: complessivamente sia per gli anticoagulanti diretti, dabigatran e rivaroxaban in particolare, che indiretti come il warfarin, il calo della segnalazione è notevole rispetto al 2019. In negativo nel 2020 anche

la segnalazione da mezzi di contrasto quali il iodixanolo, quale possibile riflesso degli effetti della pandemia sul limitato accesso alle strutture sanitarie per esami diagnostici.

Tabella 6. Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni – Anno 2020

	Principio Attivo	segnalazioni 2020	Incidenza* %	Δ% 20-19	Rank 2019
1	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	82	6,7%	-29,3%	1
2	PACLITAXEL	41	3,3%	-19,6%	4
3	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	38	3,1%	0,0%	11
4	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	36	2,9%	9,1%	10
5	WARFARIN	36	2,9%	-53,2%	2
6	APIXABAN	35	2,9%	29,6%	15
7	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	30	2,4%	50,0%	
8	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	28	2,3%	-30,0%	7
9	VACCINO PNEUMOCOCCICO	26	2,1%	-21,2%	94
10	RIVAROXABAN	24	2,0%	-25,0%	12
11	DABIGATRAN	22	1,8%	-42,1%	14
12	IODIXANOLO	22	1,8%	-18,5%	16
13	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	21	1,7%	-65,0%	3
14	OXALIPLATINO	21	1,7%	-8,7%	18
15	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMIELITE/TETANO	21	1,7%	-50,0%	6
16	CARBOPLATINO	18	1,5%	-18,2%	20
17	ACIDO ACETILSALICILICO	16	1,3%	-64,4%	5
18	EDOXABAN	16	1,3%	-23,8%	
19	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	16	1,3%	-59,0%	8
20	FLUOROURACILE	15	1,2%	66,7%	9
21	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	15	1,2%	114,3%	72

5. 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. HLGT (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 2020.

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
	Iperensione

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per SOC (Tabella 8) emerge che nel 2020 le reazioni più segnalate hanno riguardato la classe "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" con 436

segnalazioni (35,5%), seguite dalle “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (n=293, 23,9%), “Patologie gastrointestinali” (n= 262, 21,3%) e dalle “Patologie del sistema nervoso” (n=155, 12,6%).

Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Classes (SOCs) – Anno 2020

MedDRA SOC	segnalazioni 2020	Incidenza* %	Δ% 20-19
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	436	35,5%	-25,5%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	293	23,9%	-32,2%
Patologie gastrointestinali	262	21,3%	-22,5%
Patologie del sistema nervoso	155	12,6%	-27,2%
Patologie vascolari	132	10,7%	-21,0%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	110	9,0%	-40,5%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	101	8,2%	-12,2%
Patologie del sistema emolinfopoietico	99	8,1%	-10,8%
Esami diagnostici	71	5,8%	-26,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	69	5,6%	-34,9%
Disturbi psichiatrici	65	5,3%	-35,0%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	52	4,2%	-20,0%
Patologie cardiache	42	3,4%	-16,0%
Disturbi del sistema immunitario	32	2,6%	-33,3%
Patologie renali e urinarie	27	2,2%	-32,5%
Patologie dell'occhio	22	1,8%	-15,4%
Patologie epatobiliari	21	1,7%	40,0%
Infezioni ed infestazioni	21	1,7%	-47,5%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	15	1,2%	-48,3%
Procedure mediche e chirurgiche	11	0,9%	450,0%
Patologie endocrine	5	0,4%	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	4	0,3%	100,0%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4	0,3%	-42,9%
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0,2%	
Circostanze sociali	2	0,2%	
Problemi di prodotto	1	0,1%	-80,0%

La Tabella 9 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, prurito, orticaria, eritema, MedDRA-PT spesso associati a segnalazioni da vaccino.

Tabella 9. Distribuzione delle ADR segnalate per Preferred Terms (PT) – Anno 2020

MedDRA PT	segnalazioni 2020	Incidenza* %	Δ% 20-19
Piressia	104	8,5%	-20,0%
Prurito	76	6,2%	-10,6%
Orticaria	72	5,9%	-27,3%
Eritema	68	5,5%	-28,4%
Rosore	66	5,4%	-2,9%
Reazione in sede di iniezione	62	5,0%	-18,4%
Dolore	56	4,6%	-6,7%
Vomito	54	4,4%	-29,9%
Diarrea	51	4,2%	2,0%
Tumefazione	50	4,1%	163,2%
Nausea	49	4,0%	-29,0%
Anemia	37	3,0%	-30,2%
Iperpiressia	37	3,0%	-48,6%
Eruzione cutanea	37	3,0%	-43,1%
Epistassi	33	2,7%	-56,6%
Reazione in sede di vaccinazione	32	2,6%	-36,0%
Astenia	31	2,5%	-27,9%
Sovradosaggio	31	2,5%	-50,8%
Neutropenia	29	2,4%	45,0%
Cefalea	29	2,4%	-23,7%

Conclusioni

Dall'analisi dei dati emersi nel presente Rapporto di monitoraggio ed in considerazione degli indicatori proposti dall'OMS, risulta che, nel corso de 2020, l'attività di farmacovigilanza in FVG sia nel complesso efficiente ed efficace in termini di tasso di segnalazione, per consentire l'identificazione di potenziali segnali di sicurezza, sia nel contesto regionale che nazionale.

Il dato di maggior rilievo registrato durante le attività di monitoraggio, è senza dubbio il netto calo della segnalazione di eventi avversi a medicinali rispetto al precedente anno 2019, in linea con il dato nazionale.

Il contesto emergenziale associato alla diffusione del COVID19, le particolari dinamiche di accesso alle strutture sanitarie, il calo di specifiche prestazioni e delle attività di assistenza e di screening, hanno indubbiamente avuto un peso in tal senso, mantenendo comunque alta la sensibilità di operatori sanitari e cittadini alla segnalazione in particolare di eventi avversi gravi.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ricorda l'importanza di continuare a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa a medicinali per approfondire le conoscenze, in termini di sicurezza, sia dei farmaci di nuova indicazione, come ad esempio i farmaci per il trattamento del COVID19, sia di quelli utilizzati per terapie acute e croniche (diabete, ipertensione, fibrillazione atriale) in pazienti affetti dal virus, consentendo la rilevazione di eventuali effetti inattesi, non oggetto di precedenti studi. Particolare attenzione deve continuare a mantenersi costante anche nell'ambito della segnalazione di sospette ADR da vaccini.

La sensibilità degli operatori sanitari alla farmacovigilanza deve essere mantenuta attiva nei confronti di tutti i medicinali di nuova commercializzazione, dei farmaci in monitoraggio addizionale e dei farmaci utilizzati in specifiche categorie di pazienti, quali ad esempio i pazienti in politerapia, gli anziani, le donne in gravidanza e i bambini.

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.