

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

Anno 2017

Indice

Premessa.....	3
Finalità del documento	4
Fonti dei dati e metodi	5
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG	6
1. Andamento delle segnalazioni	6
2. Gravità delle reazioni avverse.....	9
3. Nesso di causalità.....	10
4. Esito delle reazioni avverse segnalate	11
5. Provenienza delle segnalazioni	12
6. Farmaci maggiormente segnalati	13
7. Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto	14
Conclusioni.....	18

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

040-3775581/5612

Sara Dereani

Tolinda Gallo

Paola Rossi

Francesca Tosolini

Monica Zanier

In collaborazione con i Responsabili aziendali di farmacovigilanza

ASUI-TS: Anna Mansi

ASUI-UD: Maria Grazia Troncon

AAS2: Gabriella Millevoi

AAS3: Andrea Morsanutto

AAS5: Barbara Basso

IRCCS-Burlo: Marta Paulina Trojniak

IRCCS-CRO: Paolo Baldo

EGAS: Francesca Garofalo

Novembre 2018

Premessa

La Farmacovigilanza, in accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresenta l'insieme di attività volte all'individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all'utilizzo dei farmaci¹ con l'obiettivo di monitorare costantemente la sicurezza dei medicinali durante il loro impiego nella pratica clinica.

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono principalmente ricavati dalle segnalazioni spontanee, ovvero da notifiche non sollecitate di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) osservate dopo l'assunzione/somministrazione di uno o più medicinali. Le segnalazioni spontanee costituiscono pertanto un'importante fonte di informazioni attraverso cui è possibile rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso nella real-life dei medicinali, così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

Lo strumento che consente di raccogliere queste segnalazioni è la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale, che comprende l'AIFA, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico.

Tale rete, attiva da novembre 2001, garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR), ma anche la pronta e capillare diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA in merito alla sicurezza dei farmaci.

La rete di farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance che raccoglie in un unico database i dati forniti a livello nazionale da tutti i paesi europei e dalle Aziende farmaceutiche.

L'AIFA promuove anche 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.

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 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), disponibile anche sul portale dell'AIFA, seguendo la procedura guidata.

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), nel ribadire l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini, ha introdotto importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e la valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali. Tra queste, la definizione di reazione avversa intesa ora come *"Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale"*, da cui deriva la segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa, sia nel caso in cui l'ADR si manifesti nell'ambito delle indicazioni d'uso riportate in scheda tecnica, sia al di fuori delle normali condizioni di autorizzazione (*off-label*), ma anche in caso di uso improprio, l'abuso, gli errori terapeutici e l'esposizione professionale.

Il decreto introduce inoltre dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA. In particolare:

- le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni 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).

Finalità del documento

Il presente report analizza i dati relativi al monitoraggio delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse da medicinali (compresi i vaccini) inserite nella RNF in Friuli Venezia Giulia nell'anno 2017 e li confronta con quelli dell'anno precedente.

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 2017. Per l'estrazione e l'analisi dei dati è stato utilizzato l'applicativo web VigiSegn, che viene alimentato direttamente dalla RNF.

Le segnalazioni prese in considerazione 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 2016.

I dati relativi alle segnalazioni di AAS 1 e AOTS e di AAS 4 e AOUD sono stati accorpati, rispettivamente in ASUI-TS e in ASUI-UD, sia per il 2016 che per il 2017.

Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

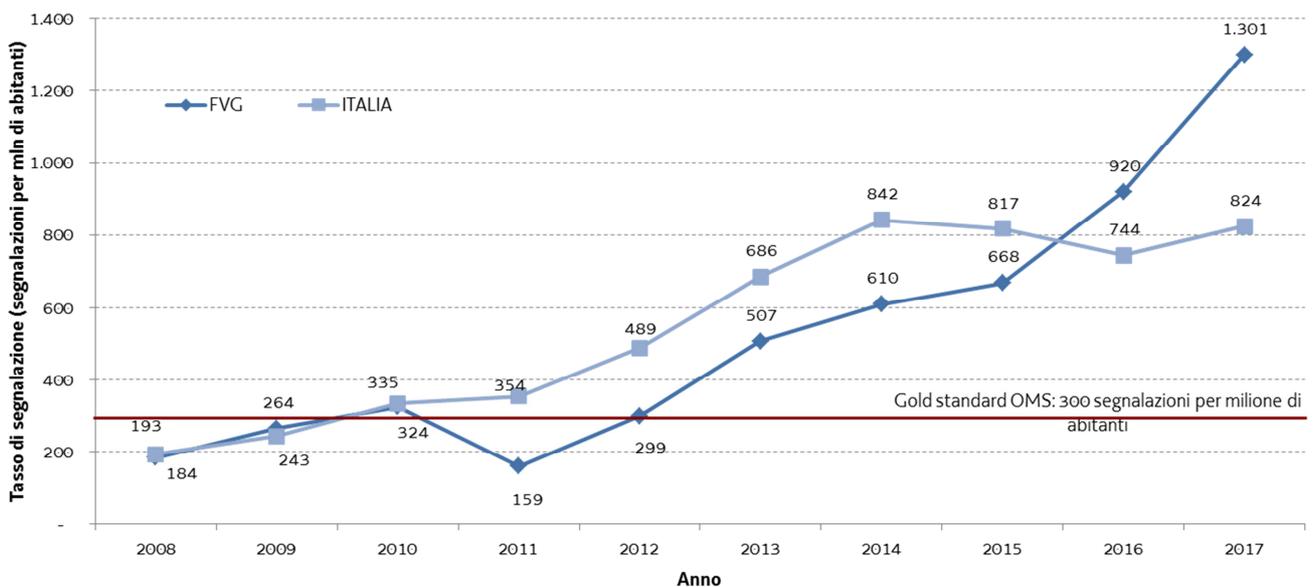
1. Andamento delle segnalazioni

Dal 2011 il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato sempre in crescita, superando sia nel 2016 che nel 2017 il tasso nazionale (Figura 1). Questo costante aumento delle segnalazioni è in parte correlato al potenziamento di specifiche attività formative in tema di farmacovigilanza sia a livello nazionale che regionale, volte ad aumentare la sensibilità degli operatori sanitari sul tema della sicurezza dei medicinali.

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.

Nel 2017 il numero di segnalazioni inserite in RNF dalla regione Friuli Venezia Giulia sono state 1.585, pari ad un tasso annuo di 1301 segnalazioni per milione di abitanti.

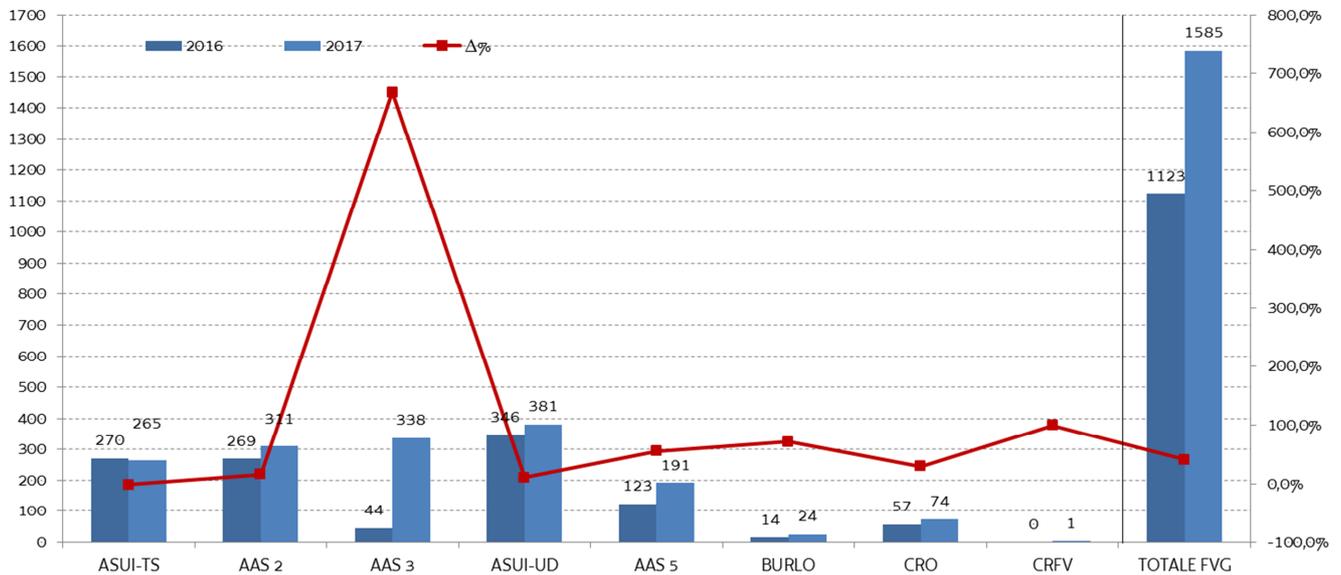
Figura 1. Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 2008-2017



Analizzando l'andamento per Azienda sanitaria, l'aumento del numero di segnalazioni riguarda quasi tutte le Aziende della Regione, ed in particolare, osservando i valori percentuali riportati in Figura 2, tale aumento

risulta importante per AAS 3 (+668,2%), Burlo (+71.4%) e AAS 5 (+55.3%). In controtendenza appare, invece, ASUI-TS, dove nel 2017 si è registrato un calo delle segnalazioni del -1,9%.

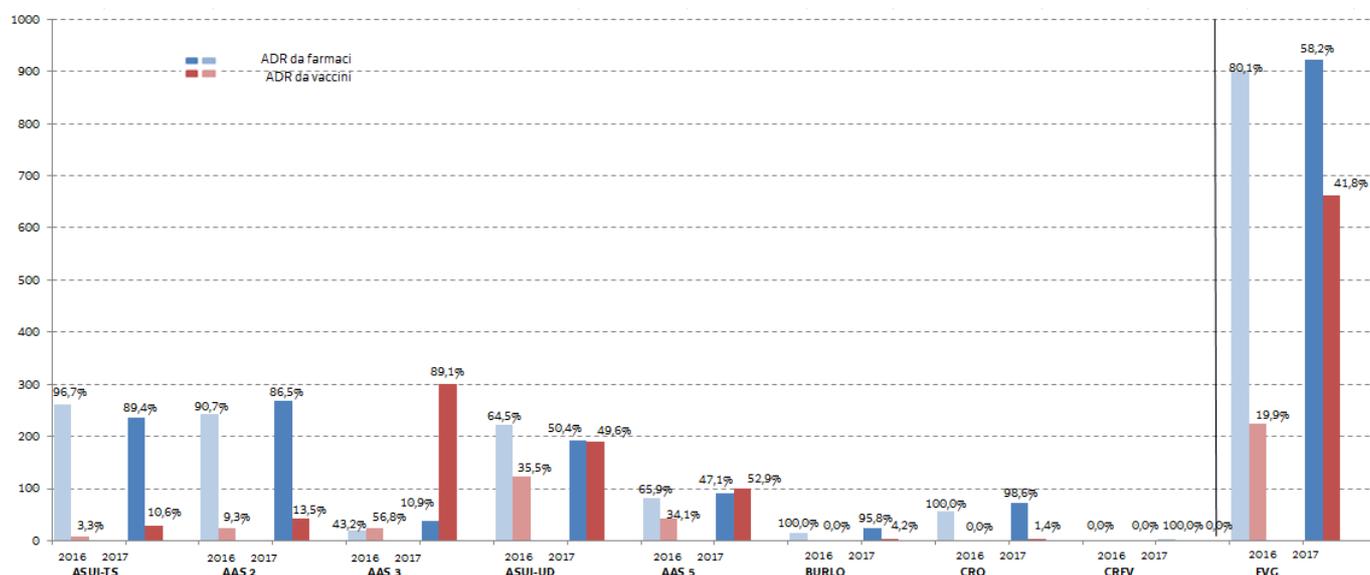
Figura 2. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Confronto anni 2016-2017



Nel 2017, rispetto al 2016, l'aumento delle segnalazioni ha riguardato sia farmaci che vaccini, con un incremento del +196% per i vaccini e del 2,6% per i farmaci.

La Figura 3 riporta la distribuzione delle segnalazioni tra le Aziende sanitarie della Regione per gli anni 2016-2017, 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 2017 si assesta a 58,2% per i farmaci e 41,8% per i vaccini. Da tali dati si rileva un forte incremento delle segnalazioni da vaccino nel 2017 rispetto all'anno precedente come probabile conseguenza delle novità normative introdotte in materia di vaccinazioni.

Figura 3. Distribuzione del numero di segnalazioni per azienda – Dettaglio ADR da farmaco e da vaccino – Confronto anni 2016-2017



2. Gravità delle reazioni avverse

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:

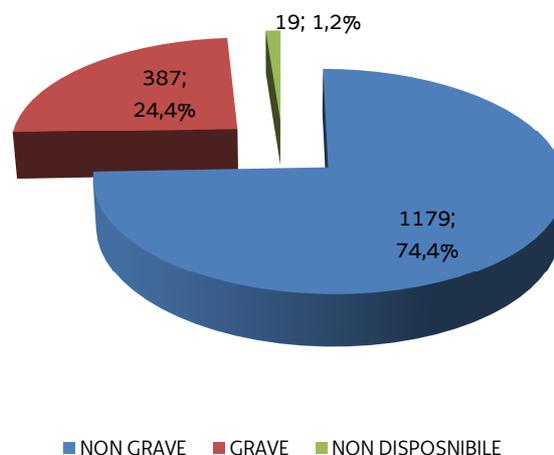
- ha provocato decesso,
- ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo di vita,
- ha provocato anomalie congenite/deficit nel neonato,
- ha provocato altra condizione clinicamente rilevante (IME - Important Medically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

Nel 2017 il numero di ADR gravi è stato pari al 24,4% (n=387) e pertanto, in controtendenza rispetto agli anni precedenti, in FVG non è stato raggiunto il valore percentuale di riferimento OMS sopraindicato (Figura 4). Al riguardo si rileva che tale risultato è influenzato dal forte incremento delle segnalazioni da vaccino per la maggior parte codificate come "non grave" (90,3%).

Infatti approfondendo l'analisi e considerando solo le schede di segnalazione di ADR da farmaco, emerge che nell'anno in esame la codifica grave è stata attribuita al 35,5% (n=327/922) delle schede di segnalazioni da farmaco e al 9,7% (n=60/663) di quelle da vaccino.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per gravità della reazione – Anno 2017

GRAVITÀ	Numero segnalazioni 2017	Incidenza %	Δ% 17-16
Non grave	1179	74,4%	14,1%
Grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	225	14,2%	-5,5%
Grave - altra condizione clinicamente rilevante	123	7,8%	-4,8%
Grave - pericolo di vita	23	1,5%	-0,3%
Non disponibile	19	1,2%	-3,0%
Grave - decesso	8	0,5%	-0,4%
Grave - invalidità grave o permanente	8	0,5%	-0,1%



Dalla distribuzione complessiva per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni (n=1.585) emerge che il 14,2% (n= 225) delle ADR ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa, seguito dal 7,8% (n= 123) delle ADR codificate come altra condizione clinicamente rilevante (secondo i criteri IME), pericolo di vita 1,5%, invalidità grave o permanente 0,5% e decesso 0,5%.

3. 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 Naranjo² per le segnalazioni da farmaci e quello dell'OMS³ 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, delle 922 schede segnalazioni di reazione avversa da farmaco (sono stati esclusi i vaccini), inserite in RNF nel 2017, è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti (algoritmo di Naranjo) per tutte le 327 ADR gravi (Tabella 1).

10

Tabella 1. Attribuzione del nesso di causalità fra farmaco e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2017

	N° casi
Dubbio	12
Possibile	207
Probabile	108
Molto probabile	0

Per quanto riguarda invece i vaccini, in analogia a quanto avviene per i farmaci, su 663 schede di ADR da vaccino inserite in RNF è stato calcolato il nesso di causalità (Algoritmo WHO vaccini), per tutte le 60 ADR gravi (Tabella 2).

Tabella 2. Attribuzione del nesso di causalità fra vaccino e reazione avversa grave Friuli Venezia Giulia , 2017

	N° casi
Indeterminato	12
Inclassificabile	6
Non correlabile	14
Correlabile	28

² Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45

³ Who, adverse events following immunization (AEFI): causality http://www.who.int/immunization_safety/en/

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità

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

4. Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni in funzione dell'esito (Tabella 3) ha permesso di rilevare che nel 2017 nella maggior parte dei casi (63,2%) si è verificata una risoluzione completa dell'ADR, mentre nel 15,6% si è registrato un miglioramento, nel 7,1% è stata scelta la codifica "non ancora guarito", nel 1,2% una risoluzione con postumi, mentre per il 12,1% la codifica dell'esito non è disponibile.

Si precisa che il numero delle segnalazioni ad esito fatale (0,9%), non necessariamente correlate al farmaco, comprende sia le segnalazioni inserite in RNF con la codifica "grave-decesso" sia le segnalazioni inserite in RNF con un'altra codifica, per le quali il decesso è stato riscontrato successivamente all'inserimento (in corso di follow-up).

La normativa vigente stabilisce, infatti, che i follow-up delle sospette reazioni avverse possano essere richiesti 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. Tali dati di follow-up possono essere richiesti al segnalatore dal responsabile aziendale di farmacovigilanza (o suo delegato) o da personale appartenente ad AIFA.

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 2017

ESITO	Numero segnalazioni 2017	Incidenza %
Risoluzione completa ADR	1001	63,2%
Miglioramento	248	15,6%
Non disponibile	191	12,1%
Non ancora guarito	112	7,1%
Risoluzione con postumi	19	1,2%
Decesso	14	0,9%

5. 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), le categorie "fonte di segnalazione" presenti in RNF sono state semplificate e adeguate a quelle europee. Nella presente analisi pertanto tutte le voci presenti in RNF prima dell'aggiornamento (medico ospedaliero, infermiere, paziente/cittadino, specialista, farmacista, medico di medicina generale, pediatra, centro anti-veleno, avvocato, azienda farmaceutica, altro) sono state accorpate alle nuove voci (medico, altro operatore sanitario, farmacista, paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria, avvocato)

Come mostrato in tabella 4, nel 2017 la principale classe di segnalatori è rappresentata da medici- che raggruppa le qualifiche di medico di medicina generale, medico ospedaliero, dentista, pediatra, specialista, (51,7%); seguiti dalla categoria "altro operatore sanitario"- ossia infermiere, centro antiveleno e altre figure professionali -(27,9%).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza – Anno 2017

CATEGORIA SEGNALATORE	Numero segnalazioni 2017	Incidenza %2017	Incidenza %2016
medico	819	51,7%	67,8%
altro operatore sanitario	442	27,9%	22,4%
farmacista	166	10,5%	22,4
paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	131	8,3%	2,8%
non disponibile	27	1,7%	1,0%
avvocato	0	-	0,1%

Rispetto all'anno precedente si evidenzia un aumento delle segnalazioni dai paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria (8,3%vs 2,8%) e un calo delle segnalazioni da farmacisti (10,5% vs 22,4%).

6. Farmaci maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-terapeutico-clinica (ATC) (Tabella 5), nel 2017, in analogia con l'anno precedente, il maggior numero di segnalazioni, pari a 813 (51,3%), 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 241 segnalazioni (15,2%) e l'ATC B-Sangue ed organi emopoietici con 144 schede inserite (9,1%). Queste tre classi rappresentano oltre il 70% delle segnalazioni.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ACT dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2017

ATC	Numero segnalazioni 2017	Incidenza*2017 %	Δ% 17-16
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	813	51,3%	127,7%
L - Antineoplastici e Immunomodulatori	241	15,2%	-4,4%
B - Sangue ed organi emopoietici	144	9,1%	2,9%
N - Sistema nervoso centrale	113	7,1%	37,8%
V - Vari	98	6,2%	2,1%
ATC non definito	67	4,2%	0,0%
C - Sistema cardiovascolare	51	3,2%	27,5%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	37	2,3%	-14,0%
M - Sistema muscolo-scheletrico	29	1,8%	-54,7%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	21	1,3%	16,7%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	14	0,9%	133,3%
R - Sistema Respiratorio	7	0,4%	0,0%
S - Organi di senso	4	0,3%	33,3%
D - Dermatologici	3	0,2%	50,0%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	3	0,2%	

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1585)

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 2016" 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 2017 tra i medicinali di uso territoriale il farmaco più segnalato è stato il warfarin (n= 36, 2,3%), seguito da l'amoxicillina/acido clavulanico (n= 32, 2,0%).

Tabella 6. Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni – Anno 2017

Rank 2017	Principio Attivo	Numero segnalazioni 2017	Incidenza* %	Δ% 17-16	Rank 2016
1	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	316	19,9%	3411,1%	23
2	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	80	5,0%	158,1%	3
3	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	53	3,3%	178,9%	7
4	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	48	3,0%	65,5%	9
5	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	39	2,5%	116,7%	11
6	WARFARIN	36	2,3%	-21,7%	1
7	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	32	2,0%	6,7%	2
8	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	30	1,9%	275,0%	165
9	PACLITAXEL	28	1,8%	0,0%	6
10	IODIXANOLO	28	1,8%	16,7%	8
11	OXALIPLATINO	26	1,6%	766,7%	10
12	RIVAROXABAN	25	1,6%	-16,7%	25
13	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	25	1,6%	78,6%	71
14	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	21	1,3%	10,5%	15
15	LEVOFLOXACINA	21	1,3%	90,9%	16
16	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	19	1,2%	171,4%	4
17	RIBAVIRINA	19	1,2%	375,0%	12
18	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO C CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	17	1,1%	142,9%	22
19	IOMEPROLO	17	1,1%	112,5%	37
20	DABIGATRAN	16	1,0%	700,0%	28

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1585)

7. 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 2017.

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

MedDRA SOC	MedDRA PT
Patologie gastrointestinali	Distensione dell'addome
	Vomito
	Nausea
	Diarrea
	Dolore addominale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia
	Dolore
	Iperpiressia
	Dolore in sede di iniezione
	Gonfiore articolare in sede di vaccinazione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Tremore
	Parestesia
	Emorragia cerebrale
	Ipotonia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema
	Orticaria
	Prurito
	Eruzione cutanea
	Prurito generalizzato
Patologie vascolari	Rossore
	Ipotensione
	Iperensione
	Ematoma
	Iperemia

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per SOC (Tabella 8) emerge che nel 2017 le reazioni più segnalate hanno riguardato la classe “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” con 676 segnalazioni (42,6%), seguite dalle “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (n=462, 29,1%), “Patologie gastrointestinali” (n= 392, 24,7%) e dalle “Patologie vascolari” (n=256, 16,2%).

Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Classes (SOCs) – Anno 2017

MedDRA SOC	Numero segnalazioni 2017	Incidenza* %	Δ% 17-16
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	676	42,6%	97,7%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	462	29,1%	40,4%
Patologie gastrointestinali	392	24,7%	98,0%
Patologie vascolari	256	16,2%	161,2%
Patologie del sistema nervoso	190	12,0%	47,3%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	106	6,7%	6,0%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	105	6,6%	-4,5%
Disturbi psichiatrici	103	6,5%	123,9%
Patologie del sistema emolinfopoietico	81	5,1%	28,6%
Infezioni ed infestazioni	58	3,7%	152,2%
Esami diagnostici	48	3,0%	20,0%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	47	3,0%	88,0%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	44	2,8%	-12,0%
Patologie cardiache	33	2,1%	-10,8%
Patologie renali e urinarie	26	1,6%	0,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	24	1,5%	20,0%
Disturbi del sistema immunitario	22	1,4%	100,0%
Patologie dell'occhio	17	1,1%	-26,1%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	15	0,9%	50,0%
Patologie epatobiliari	11	0,7%	57,1%
Patologie endocrine	2	0,1%	-60,0%
Procedure mediche e chirurgiche	2	0,1%	-33,3%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	2	0,1%	-87,5%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1585)

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 ipersensibilità, rossore, dolore, distensione dell'addome.

Tabella 8. Distribuzione delle ADR segnalate per Preferred Terms (PT) – Anno 2017

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2017	Incidenza* %	Δ % 17- 16
Pipersensibilità	289	18,2%	301,4%
Rossore	193	12,2%	394,9%
Dolore	165	10,4%	1550,0%
Distensione dell'addome	138	8,7%	13700,0%
Eritema	119	7,5%	52,6%
Orticaria	111	7,0%	27,6%
Prurito	92	5,8%	73,6%
Eruzione cutanea	81	5,1%	47,3%
Iipersensibilità	75	4,7%	74,4%
Vomito	69	4,4%	102,9%
Nausea	60	3,8%	25,0%
Diarrea	52	3,3%	108,0%
Cefalea	47	3,0%	88,0%
Mialgia	34	2,1%	112,5%
Dolore in sede di iniezione	33	2,1%	450,0%
Gonfiore articolare in sede di vaccinazione	32	2,0%	966,7%
Eritema in sede di iniezione	30	1,9%	-30,2%
Anemia	29	1,8%	16,0%
Pianto	29	1,8%	866,7%
Dispnea	29	1,8%	-6,5%

* Calcolato sul totale delle segnalazioni (1585)

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 ed in costante aumento.

In analogia con l'anno 2016, si conferma il trend positivo delle segnalazioni con un tasso (per milione di abitanti) che risulta quattro volte superiore al gold standard di riferimento. Rispetto agli anni precedenti, si registra un calo della percentuale di segnalazioni gravi (considerando complessivamente sia ADR da farmaco che da vaccino), con un valore che nel 2017 non raggiunge l'indicatore suggerito dall'OMS (almeno il 30%). Tale fenomeno è legato, prevalentemente all'incremento delle segnalazioni "non gravi" da vaccino, quale probabile conseguenza alle novità normative sulle vaccinazioni introdotte in corso d'anno. Analizzando infatti solo le ADR da farmaco il tasso di segnalazioni gravi supera il valore OMS (35,5%), in linea con quanto registrato negli anni precedenti.

L'attività di monitoraggio, eseguita a livello regionale, ha dimostrato inoltre la necessità di una maggiore accuratezza nella raccolta dei dati e nel loro inserimento nella RNF, aspetti imprescindibili per centrare l'obiettivo di una farmacovigilanza veramente "informativa" in termini di definizione del profilo di sicurezza dei medicinali.

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, al fine di 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.