MONITORAGGIO DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A MEDICINALI IN FRIULI VENEZIA GIULIA

Report di Farmacovigilanza

Anno 2025

Indice

Premessa 3
Finalità del documento 5
Fonti dei dati e metodi 5
Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG 6
Andamento delle segnalazioni 6
Medicinali maggiormente segnalati 9
1. *FARMACI* 12
1.1 Gravità delle segnalazioni 12
1.2 Nesso di causalità 13
1.3 Esito delle reazioni avverse segnalate 14
1.4 Provenienza delle segnalazioni 15
1.5 Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto 16
1.6 Focus sulle segnalazioni di farmaco con indicazione per malattia rara e farmaci orfani 19
2. *VACCINI* 23
2.1 Gravità delle segnalazioni 23
2.2 Nesso di causalità 24
2.3 Esito delle reazioni avverse segnalate 25
2.4 Provenienza delle segnalazioni 26
2.5 Distribuzione delle reazioni avverse per apparato coinvolto 27
Conclusioni 31

Il presente Report è stato curato da:
Centro Regionale di Farmacovigilanza
farmacovigilanza@regione.fvg.it
040-3775581/5561
Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità
U.O.C. Sanitaria - Servizio assistenza farmaceutica e dispositivi medici

Paola Rossi – Responsabile Regionale di Farmacovigilanza e del CRFV FVG
Lucian Ejlli
Michela Foschiatti
Viviana Mecchia
Sarah Samez
Emanuele Tinazzo
Cristina Zappetti
Marta Zerio

In collaborazione con l'Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute (ARCS) e i Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV):

Barbara Basso (ASFO)
Germana Modesti (ASUFC)
Chiara Roni (ASUGI)
Marta Paulina Trojniak (IRCCS-Burlo)
Paolo Baldo (IRCCS-CRO)

Agosto 2026

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. Complessivamente, i dati sulla sicurezza dei medicinali possono essere ricavati da differenti fonti: 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, infatti, 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 Annex* 1-Rev. 4)

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 (AIFA), le Regioni, le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Aziende 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 ed 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* sul sito dell'AIFA (https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/), seguendo la procedura guidata;
- mediante la compilazione delle apposite schede (cartacea o elettronica) disponibili sul sito dell'AIFA (https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse) da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della propria Azienda di appartenenza;
- un'altra modalità è la segnalazione di una sospetta reazione avversa al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.

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.

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 del "*Farmaco sospetto*" e degli eventuali "*Farmaci concomitanti*" da parte dei segnalatori, operatori sanitari o cittadini, la data d'assunzione del farmaco e d'insorgenza della reazione avversa, gli esami diagnostici a supporto dell'evento e di eventuali patologie concomitanti.

Secondo quanto definito dall'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, AIFA promuove periodicamente programmi e studi di Farmacovigilanza attiva, volti alla raccolta e all'analisi delle sospette reazioni avverse (*ADR*) 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 e monitorarne in maniera continua 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, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla regione Friuli Venezia Giulia nell'anno 2025, confrontandoli con i dati dell'anno precedente (2024).

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 2025.

Per l'estrazione e l'analisi è stato utilizzato il nuovo sistema di analisi delle segnalazioni rilasciato dall'AIFA, alimentato direttamente dalla RNF. Si precisa che si tratta di un sistema nuovo ed in fase di aggiornamento; pertanto, i dati riportati nel presente *report* – aggiornati in data 31/01/2026 - possono essere suscettibili di integrazioni o modifiche.

Nella nuova RNF, attiva dal 20 giugno 2022, non è più richiesta una valutazione complessiva per il singolo caso clinico (scheda di segnalazione), ma una più dettagliata valutazione per ogni coppia medicinale-reazione avversa in esso riportata, motivo per cui è necessario definire la gravità per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente, riportare il relativo criterio di gravità per le reazioni considerate gravi e l'esito per ogni reazione avversa.

Per tale motivo, il totale univoco delle schede di segnalazione potrebbe non corrispondere al complessivo di esiti, gravità e distribuzione per *MedDRA SOC/PT* delle reazioni analizzate nel dettaglio.

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.

Segnalazioni di sospetta reazione avversa in Regione FVG

Andamento delle segnalazioni

Il tasso annuo di segnalazione regionale è risultato nel 2025 (706 segnalazioni/mln di abitanti) in aumento rispetto a quello nazionale (616 segnalazioni/mln di abitanti) (Figura 1). Il costante aumento delle segnalazioni che si è verificato negli anni fino al 2021, può essere correlato ad un'aumentata sensibilità degli operatori sanitari, raggiunta anche grazie ai numerosi progetti di farmacovigilanza avviati con fondi AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) utili nel supportare la segnalazione di specifici eventi avversi.

Tutti i progetti sono stati resi possibili grazie alla collaborazione tecnico scientifica ed amministrativa tra il CRFV, le Aziende Sanitarie, Universitarie e non e gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

In particolare, ricordiamo i progetti dal titolo "Farmacovigilanza attiva in pazienti pediatrici e giovani adulti con patologie emato-oncologiche" e "Farmacogenetica, monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) e farmacovigilanza attiva quali strumenti innovativi finalizzati all'ottimizzazione/appropriatezza della terapia farmacologica e alla minimizzazione dei rischi di ADR nella pratica clinica", frutto della collaborazione tra il CRFV e gli IRCCS Burlo Garofolo di Trieste e Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano.

Il rafforzamento della farmacovigilanza quale disciplina a tutela della salute pubblica, è avvenuto anche attraverso percorsi di formazione a distanza rivolti agli operatori sanitari: da diversi anni la regione FVG, assieme a molte altre Regioni, ha aderito al programma FaviFad, volto alla sensibilizzazione degli operatori sanitari, sia ospedalieri che territoriali, sui percorsi pratici della segnalazione spontanea.

Al fine di sensibilizzare ulteriormente gli operatori sanitari e i cittadini alla segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali, nell'anno 2024 è stato realizzato il progetto regionale «SegnaliAMO e rendiamo i farmaci ancora più sicuri», coordinato dal CRFV in collaborazione con le farmacie territoriali, le Aziende sanitarie e gli IRCCS. Il CRFV ha promosso un ciclo di eventi formativi inerenti al progetto ed ha diffuso una *brochure* informativa in materia di farmacovigilanza e una locandina con *QR code* di invito alla segnalazione.

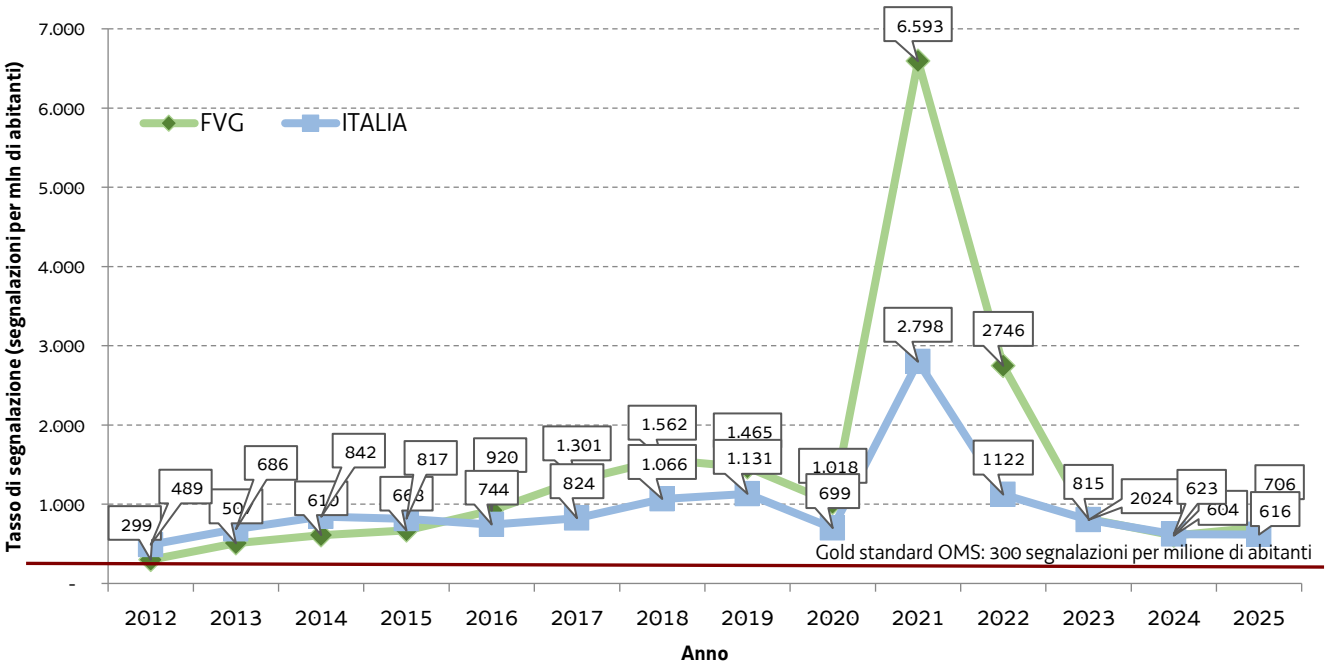
Nell'anno 2025, è stato organizzato un ciclo di attività incentrate sul monitoraggio delle ADR derivanti dall'utilizzo dei mezzi di contrasto, promosso dal CRFV in collaborazione con le Aziende sanitarie e gli IRCCS con l'obiettivo primario di divulgare le conoscenze sul tema, migliorare le modalità di utilizzo e monitorare in maniera continua il profilo di sicurezza dei medicinali nell'ambito della reale pratica clinica, favorendo l'aumento del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate durante l'utilizzo dei MdC.

In chiusura dell'anno 2025, inoltre, è stato organizzato l'evento dal titolo "Prima giornata regionale della farmacovigilanza", coordinato dal CRFV in collaborazione con AIFA, Istituto Superiore di Sanità (ISS), CRFV del

Veneto, Università degli Studi di Verona, Aziende sanitarie e IRCCS del FVG. L'evento è nato con l'obiettivo di migliorare il coinvolgimento degli operatori sanitari nella promozione della farmacovigilanza e nella comunicazione con i pazienti, al fine di aumentare numero e qualità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, nonché rafforzare la collaborazione tra tutte le parti coinvolte (medici, farmacisti, pazienti, enti regolatori) per garantire la sorveglianza *post-marketing* e un uso sicuro ed efficace dei farmaci.

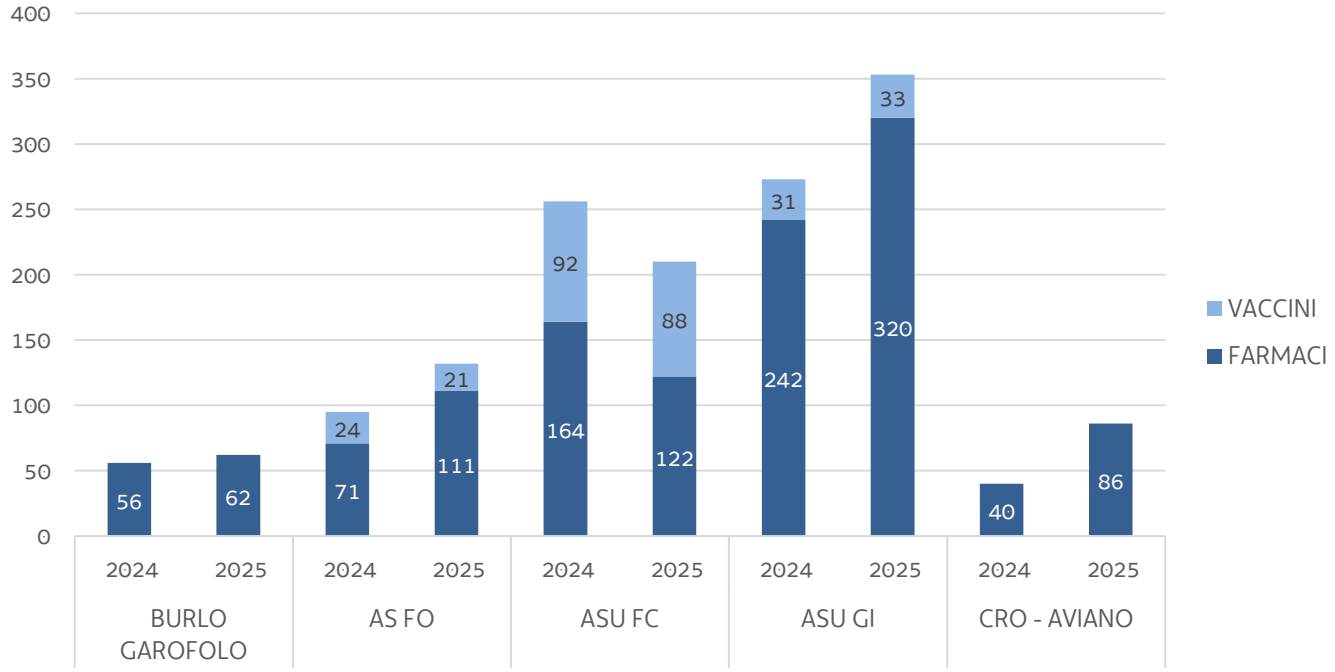
Nel 2025 il numero di schede di segnalazione inserite in RNF dalla regione Friuli Venezia Giulia è risultato essere 843, pari ad un tasso annuo di 706 segnalazioni per milione di abitanti.
La flessione negativa, registrata già a partire dall'anno 2022 e proseguita nel triennio successivo (Figura 1), è sovrapponibile con quanto registrato a livello nazionale.

Figura 1 - Andamento del tasso annuo di segnalazione nazionale e regionale – Anni 2012-2025



L'incidenza percentuale delle *ADR* sul totale delle segnalazioni nel 2025 si assesta al 16,8% per i vaccini e al 83,2% per i farmaci. In generale, nel 2025, si è osservato un aumento in valori assoluti del numero delle schede da farmaco (701 nel 2025 vs 573 nel 2024), mente le schede da vaccino hanno registrato valori confrontabili (142 nel 2025 vs 147 nel 2024). La Figura 2 riporta la distribuzione delle segnalazioni in ciascuna Azienda sanitaria/IRCCS della Regione, relativamente agli anni 2024 e 2025 con evidenza delle quote di *ADR* distinte tra vaccini (in azzurro) e farmaci (in blu).

Figura 2 - Distribuzione delle segnalazioni per Struttura - Dettaglio ADR da farmaco e vaccino – Anni 2024-2025



Complessivamente, in Friuli Venezia Giulia, nel 2025 rispetto al 2024 si è osservato un incremento medio del numero di segnalazioni inserite in RNF pari al 17,1% (843 nel 2025 vs 720 nel 2024).

Per quanto riguarda le segnalazioni da farmaco, globalmente sono risultate in aumento (+22,3 %; 701 nel 2025 vs 573 nel 2024). Prendendo in considerazione il dettaglio per Struttura sanitaria, si è osservato un aumento delle segnalazioni provenienti dall'Azienda sanitaria Giuliano Isontina - ASUGI (+32,2%; 320 nel 2025 vs 242 nel 2024), dall'Azienda Sanitaria Friuli Occidentale - ASFO (+56,3%; 111 nel 2025 vs 71 nel 2024) e dagli IRCCS CRO (+115,0%; 86 nel 2025 vs 40 nel 2024) e BURLO (+10,7%; 62 nel 2025 vs 56 nel 2024).

È stata registrata, invece, una diminuzione delle segnalazioni provenienti dall'Azienda sanitaria Friuli Centrale - ASUFC (-25,6%; 122 nel 2025 vs 164 nel 2024).

Per quanto riguarda le segnalazioni da vaccino, si è osservata complessivamente una lieve riduzione del numero di segnalazioni (-3,4%; 142 nel 2025 vs 147 nel 2024).

Si precisa che il CRFV, nel periodo 01 gennaio 2025 – 31 dicembre 2025, ha gestito le segnalazioni per conto di ASFO supportando il RLFV nella validazione di complessive 132 schede di segnalazione (di cui 21 schede da vaccino e 111 schede da farmaco) e per conto di ASUFC, supportando il RLFV nella validazione di complessive 210 schede di segnalazione (di cui 88 schede da vaccino e 122 schede da farmaco).

In accordo con quanto definito dalla procedura operativa AIFA[2], infatti, il CRFV effettua attività di supporto ai RLFV nella gestione delle segnalazioni in caso di transitoria difficoltà organizzativa delle Strutture sanitarie

[2] AIFA - Procedura operativa AIFA per i Responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza (Revisione 03 del 25/10/2022)

locali, dovuta ad esempio a carenza/assenza straordinaria del RLFV e del suo *Deputy*, per un breve periodo di tempo, facendo fronte all'attività di gestione delle segnalazioni delle Strutture stesse in modo trasparente e assicurando la tracciabilità dei vari interventi effettuati.

Medicinali maggiormente segnalati

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per classe Anatomico-Terapeutico-Chimica (ATC) (Tabella 1), nel 2025, il maggior numero di segnalazioni (n= 343), pari al 40,0%, riguarda medicinali appartenenti alla classe ATC L - Antineoplastici e Immunomodulatori. Seguono l'ATC J07 - Vaccini con 142 segnalazioni (16,6%) e l'ATC B - Sangue ed organi ematopoietici, con 81 segnalazioni (9,4%).
Si precisa che l'ATC J - Antimicrobici generali per uso sistemico è da intendersi al netto di J07 – Vaccini: il motivo di questa suddivisione deriva dal fatto che si è preferito analizzare questa sottoclasse separatamente per evidenziare il contributo dei vaccini.

Tabella 1 - Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC dei farmaci/vaccini sospetti – Anno 2025

ATC	Numero segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
L - Antineoplastici e immunomodulatori	343	40,0%	15,1%
J07 - Vaccini	142	16,6%	-3,4%
B - Sangue ed organi ematopoietici	81	9,4%	44,6%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	72	8,4%	4,3%
C - Sistema cardiovascolare	48	5,6%	60,0%
N - Sistema nervoso centrale	40	4,7%	11,1%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	38	4,4%	65,2%
V - Vari	37	4,3%	23,3%
M - Sistema muscolo-scheletrico	15	1,7%	-11,8%
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	11	1,3%	266,7%
D - Dermatologici	9	1,0%	-
R - Sistema respiratorio	9	1,0%	-35,7%
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	8	0,9%	14,3%
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	3	0,3%	50,0%
S - Organi di senso	2	0,2%	100,0%

Considerando nel dettaglio i singoli principi attivi segnalati (Tabella 2), per quanto riguarda i farmaci, tra gli oncologici si conferma prevalente la segnalazione associata a paclitaxel; tra gli anticoagulanti rispetto all'anno precedente prevale la segnalazione di reazioni avverse associate a edoxaban.

Tabella 2 - Primi 20 principi attivi per numero assoluto di segnalazioni - anno 2025

Rank 2025	Principio Attivo	Numero segnalazioni 2025	Incidenza* %	Δ% 25-24	Rank 2024
1	PACLITAXEL	23	3,3%	-14,8%	1
2	ABEMACICLIB	21	3,0%	425,0%	41
3	METOTREXATO	20	2,9%	81,8%	14
4	ADALIMUMAB	18	2,6%	50,0%	13
5	IODIXANOLO	16	2,3%	128,6%	23
6	RIBOCICLIB	16	2,3%	166,7%	16
7	EDOXABAN	15	2,1%	275,0%	43
8	AMOXICILLINA	14	2,0%	-30,0%	2
9	PEMBROLIZUMAB	13	1,9%	0,0%	12
10	APIXABAN	11	1,6%	-26,7%	6
11	WARFARIN	11	1,6%	57,1%	17
12	LENALIDOMIDE	10	1,4%	-28,6%	29
13	NIVOLUMAB	10	1,4%	100,0%	30
14	RIVAROXABAN	10	1,4%	100,0%	8
15	CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	9	1,3%	-35,7%	31
16	INFLIXIMAB	9	1,3%	80,0%	9
17	METFORMINA	9	1,3%	80,0%	32
18	CARBOPLATINO	8	1,1%	-52,9%	3
19	TERIFLUNOMIDE	8	1,1%	300,0%	33
20	IOMEPROLO	7	1,0%	-28,6%	18

*Calcolata sul totale delle segnalazioni da farmaco inserite in RNF (n. 701)

L'aumento delle segnalazioni relative ad abemaciclib, ribociclib, methotrexato ed adalimumab trova una spiegazione anche nel fatto che questi principi attivi sono stati inseriti tra i farmaci oggetto di studio all'interno del sopra citato progetto di *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), risultando i farmaci con il maggior numero di segnalazioni tra quelli presi in esame.

Per quanto riguarda, invece, l'aumento delle segnalazioni da iodixanolo, esso non riflette un mutamento intrinseco del profilo di sicurezza o di tollerabilità del farmaco, bensì va ricondotto al suo ampio utilizzo come mezzo di contrasto negli esami di radiodiagnostica avanzata e ai risultati dell'effetto di sensibilizzazione esercitato sugli operatori sanitari dal progetto dedicato ai mezzi di contrasto, mirato a far emergere anche quelle segnalazioni che, essendo note, attese o transitorie, spesso non trovano spazio nei canali di segnalazione spontanea della normale pratica clinica.

Per quanto riguarda l'analisi dei vaccini più segnalati, si può osservare che la quota maggiore delle segnalazioni riguarda il *vaccino ricombinante, adiuvato* contro l'herpes Zoster (20,4%), seguito dal *vaccino esavalente contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio e Haemophilus influenzae tipo b* (16,2%) e dal *vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 15-valente, adsorbito* (14,8%).

Rank 2025	Vaccino (Composizione)	Numero segnalazioni 2025	Incidenza* %	Δ% 25-24	Rank 2024
1	VACCINO CONTRO HERPES ZOSTER (RICOMBINANTE, ADIUVATO)	29	20,4%	-9,4%	1
2	VACCINO CONTRO DIFTERITE, TETANO, PERTOSSE ACELLULARE, EPATITE B, POLIOMIELITE INATTIVATO E INFEZIONI DA HEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B	23	16,2%	43,8%	2
3	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO (15-VALENTE, ADSORBITO)	21	14,8%	200,0%	7
4	VACCINO CONTRO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52,58)	12	8,5%	20,0%	6
5	VACCINO CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA (VIVO, ATTENUATO)	11	7,7%	-8,3%	4
6	VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO B	10	7,0%	-23,1%	3
7	VACCINO PNEUMOCOCCICO - PNEUMOCOCCO, ANTIGENE PURIFICATO POLISACCARIDICO	10	7,0%	100,0%	8
8	VACCINO CONTRO COVID-19, RNA-BASED VACCINE - TOZINAMERAN	7	4,9%	-36,4%	5
9	VACCINO MENINGOCOCCICO CONIUGATO GRUPPO A, C, W-135 e Y	7	4,9%	40,0%	9
10	VACCINO VIVO ATTENUATO ANTI ROTAVIRUS	7	4,9%	40,0%	10

*Calcolata sul totale delle segnalazioni da vaccino inserite in RNF (n. 142)

Si ricorda che il totale delle segnalazioni potrebbe non corrispondere al complessivo di schede inserite in RNF, in quanto in una segnalazione possono essere considerati sospetti uno o più farmaci assunti nello stesso periodo o vaccini somministrati nella stessa seduta vaccinale.

1. FARMACI

1.1 Gravità delle segnalazioni

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.

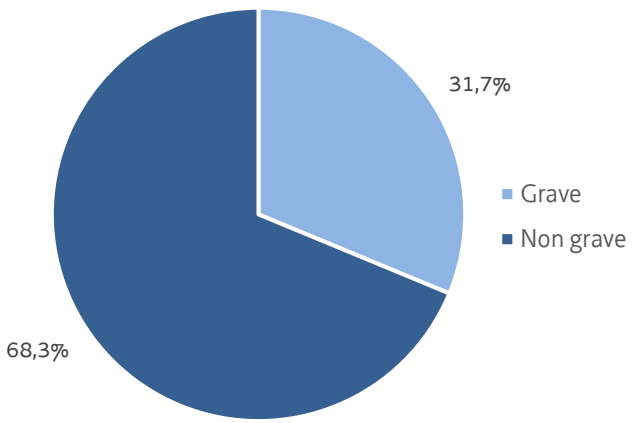
Il grado di severità di una reazione avversa non è soggettivo. La normativa vigente per reazione avversa grave intende una reazione che:

- 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 Medical Event*).

Prendendo in considerazione le segnalazioni da farmaco emerge che, nell'anno in esame, la codifica "non grave" è stata attribuita al 68,3% (n=506), mentre è stata attribuita "gravità" al 31,7% (n=235). (Figura 3).

Si ricorda che, nella nuova RNF, non è più richiesta una valutazione complessiva della gravità per il singolo caso clinico (scheda di segnalazione), ma una più dettagliata valutazione per ogni coppia farmaco-reazione avversa riportata nella scheda. Per tale motivo, il numero totale di segnalazioni con codifica grave risulta essere superiore al numero univoco di schede di segnalazione riportate come gravi, nonché al numero di schede suddivise per figura professionale.

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni da farmaco per gravità della reazione - Anno 2025



Nel 2025, l'aumento in valori assoluti della segnalazione da farmaci ha riguardato principalmente le reazioni gravi, con una variazione del 21,1% (235 nel 2025 vs 190 nel 2024) ed in misura minore le reazioni non gravi, con una variazione del 15,3% (506 nel 2025 vs 439 nel 2024).

Tabella 3 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaco per gravità della reazione - Anno 2025

GRAVITA'	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
Non grave	506	68,3%	15,3%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	127	17,1%	18,7%
Altra condizione clinicamente rilevante	71	9,6%	39,2%
Pericolo di vita	24	3,2%	0,0%
Decesso	11	1,5%	22,2%
Anomalie congenite / difetto di nascita	1	0,1%	-50,0%
Invalidità grave o permanente	1	0,1%	0,0%
Complessivo	**741**	**100,0%**	**17,1%**

Dalla distribuzione per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni da farmaco (n= 741 coppie farmaco-reazione avversa), mostrata in Tabella 3, emerge che il 17,1% (n=127) ha provocato "ospedalizzazione o prolungamento della stessa", il 9,6% (n=71) è codificato come "altra condizione clinicamente rilevante", il 3,2% (n=24) ha provocato "pericolo di vita"; seguono *decesso* 1,5% (n=11), "invalidità grave o permanente" 0,1% (n=1) e "anomalie congenite/difetto di nascita" 0,1% (n=1).

1.2 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[3] per le segnalazioni da farmaci: tale algoritmo 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.

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

Considerato che, come già accennato, nella nuova RNF è richiesta una più dettagliata valutazione per ogni coppia farmaco-reazione avversa riportata nella scheda, è necessario quindi definire il nesso di causalità per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza, per tutte le ADR gravi da farmaco inserite in RNF nel 2025 (sono state escluse quelle inserite in *Eudravigilance*), è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti utilizzando l'algoritmo di Naranjo: la valutazione ha dato esito "possibile" nel 59,6% dei casi, "probabile" nel 38,9% dei casi e "dubbio "nel rimanente 1,5%.

1.3 Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni da farmaco in funzione dell'esito (Tabella 4) ha permesso di rilevare che nel 2025 nella maggior parte dei casi (52,7%, n=384) si è verificata una risoluzione completa dell'*ADR*, mentre nel 23,5% (n=171) si è registrato un miglioramento, nel 15,0% (n=109) è stata scelta la codifica di "non risolto", nel 1,9% (n=14) una risoluzione con postumi, nel 1,5% (n=11) si è verificato un decesso e per il 5,5% (n=40) la codifica dell'esito non è disponibile.

Le lacune nella codifica dell'esito, indicato come "non disponibile", rappresentano un limite alla corretta valutazione della scheda; pertanto, le informazioni in merito all'esito costituiscono un elemento importante ai fini della qualità del dato.

Si precisa inoltre che il numero delle segnalazioni ad esito fatale (1,5%, n=11) 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*.

Si ricorda che nella nuova RNF è richiesta una dettagliata valutazione per ogni coppia farmaco-reazione avversa riportata nella scheda; pertanto, è necessario definire l'esito per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente. Per tale motivo, il totale delle schede di segnalazione potrebbe non corrispondere al complessivo degli esiti delle reazioni presenti in Tabella 4.

Tabella 4 - Distribuzione delle segnalazioni per esito della reazione – Anno 2025

ESITO	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
RISOLUZIONE COMPLETA	384	52,7%	12,3%
MIGLIORAMENTO	171	23,5%	19,6%
NON RISOLTO	109	15,0%	60,3%
NON DISPONIBILE	40	5,5%	-4,8%
RISOLTO CON POSTUMI	14	1,9%	7,7%
DECESSO	11	1,5%	22,2%
COMPLESSIVO	**729**	**100,0%**	**18,2%**

1.4 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 (medico, medico di medicina generale, medico distretto, medico ospedaliero pediatra di libera scelta);
- Farmacista (farmacista, farmacista ospedaliero);
- Altro operatore sanitario (altro operatore sanitario, infermiere);
- Paziente o altra figura professionale non sanitaria.

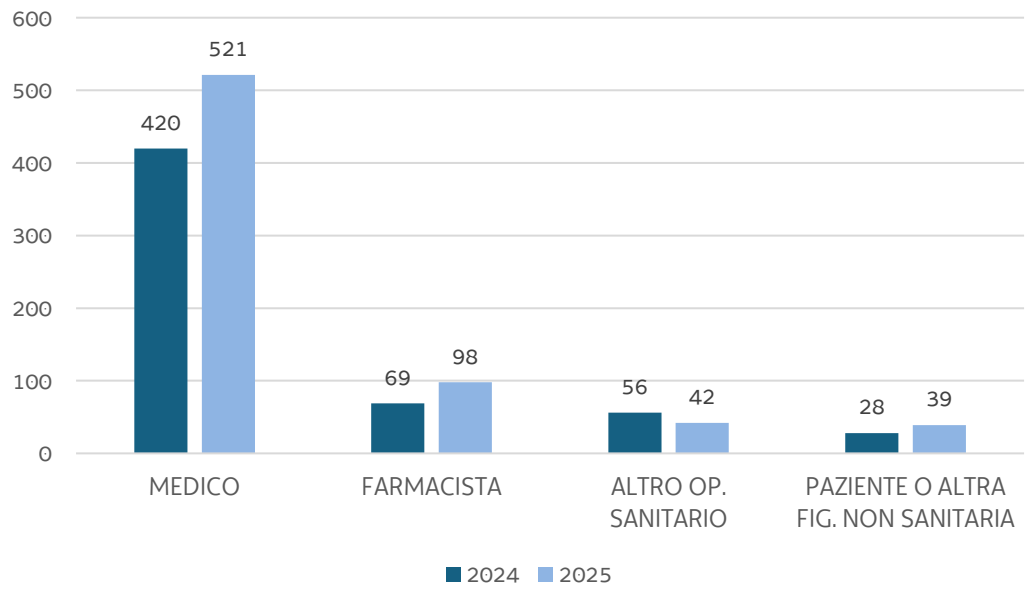
Come mostrato in Tabella 5, nel 2025, per le segnalazioni da farmaci la principale categoria di segnalatori è rappresentata da *medico* (74,4%; n=521), seguita da *farmacista* (14,0%; n=98), da *altro operatore sanitario* (6,0%; n=42), e da *paziente o altra figura non sanitaria* (5,6%; n=39).

Tabella 5 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaco per categoria di segnalatori – Anno 2025

CATEGORIA SEGNALATORE	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
MEDICO	521	74,4%	24,0%
FARMACISTA	98	14,0%	42,0%
ALTRO OP. SANITARIO	42	6,0%	-25,0%
PAZIENTE O ALTRA FIG. NON SANITARIA	39	5,6%	39,3%
Totale	**700**	**100,0%**	**22,2%**

Nel 2025, rispetto all'anno precedente, si evidenzia complessivamente un aumento del 22,2% delle segnalazioni. In particolare (Figura 4), si osserva che questo fenomeno è visibile nelle seguenti categorie di segnalatore: *farmacista* (+42,0%), *paziente o altra figura non sanitaria* (+39,3%) e *medico* (+24,0%). Si è registrata, invece, una diminuzione delle segnalazioni provenienti da *altro operatore sanitario* (-25,0%).

Figura 4 - Distribuzione delle figure professionali nelle segnalazioni da farmaco – 2025 vs 2024



1.5 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 ed 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 6 sono riportate alcune codifiche *MedDRA SOC* (I livello) associate alle principali codifiche *PT* (quarto livello) oggetto di segnalazione da farmaco nel 2025.

Tabella 6 - Esempi di codifiche *MedDRA SOC* associate al *Preferred Term* (*PT*)

MedDRA SOC	***MedDRA PT***
Patologie gastrointestinali	Vomito
	Nausea
	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria
	Eritema
	Eruzione cutanea
	Prurito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione
	Sovradosaggio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
	Epistassi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia
	Trombocitopenia
	Neutropenia febbrile
	Anemia

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per *SOC* (Tabella 7) emerge che, nel 2025, le reazioni da farmaco più segnalate hanno riguardato la classe "Patologie gastrointestinali" (n=162; 23,1%), "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (n=144; 20,5%) e "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (n=128; 18,3%).

Tabella 7 - Distribuzione delle ADR da farmaco segnalate per *System Organ Class (SOC)* – Anno 2025

MedDRA SOC	**Numero segnalazioni 2025**	**Incidenza %***	**Δ% 25-24**
Patologie gastrointestinali	162	23,1%	14,9%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	144	20,5%	-2,0%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	128	18,3%	19,6%
Patologie del sistema nervoso	88	12,6%	-9,3%
Patologie del sistema emolinfopoietico	72	10,3%	44,0%
Esami diagnostici	61	8,7%	96,8%
Patologie vascolari	51	7,3%	4,1%

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	43	6,1%	65,4%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	42	6,0%	-37,3%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	42	6,0%	-58,0%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	39	5,6%	2,6%
Patologie epatobiliari	31	4,4%	181,8%
Disturbi psichiatrici	24	3,4%	-4,0%
Disturbi del sistema immunitario	23	3,3%	15,0%
Infezioni ed infestazioni	22	3,1%	22,2%
Patologie cardiache	22	3,1%	46,7%
Patologie renali e urinarie	22	3,1%	-21,4%
Patologie dell'occhio	12	1,7%	100,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	11	1,6%	22,2%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	9	1,3%	80,0%
Patologie endocrine	4	1,0%	75,0%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	7	0,9%	-14,3%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	2	0,1%	-50,0%
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	0,0%	-100,0%

* Calcolata sul totale delle schede di segnalazione da farmaco inserite in RNF (n. 701)

La Tabella 8 riporta il dettaglio della distribuzione delle codifiche delle segnalazioni secondo il quarto livello, *Preferred Terms (PT).* Tra le reazioni da farmaco maggiormente segnalate (in Tabella compaiono le prime 20 voci) si rilevano: *diarrea*, *eritema*, *nausea* e *vomito* in linea con quanto osservato nel 2024.

Tabella 8 - Distribuzione delle ADR da farmaco segnalate per *Preferred Terms (PT)*, prime 20 voci – Anno 2025

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2025	Incidenza %*	Δ% 25-24
Diarrea	49	7,0%	11,4%
Eritema	40	5,7%	-25,9%
Nausea	40	5,7%	-2,4%
Vomito	31	4,4%	34,8%
Neutropenia	29	4,1%	70,6%
Orticaria	29	4,1%	81,3%
Astenia	22	3,1%	0,0%
Uso off-label	20	2,9%	17,6%
Eruzione cutanea	18	2,6%	0,0%
Ipertransaminasemia	18	2,6%	800,0%
Piressia	18	2,6%	28,6%
Anemia	16	2,3%	23,1%
Prurito	15	2,1%	-40,0%

Dolore addominale	14	2,0%	27,3%
Cefalea	13	1,9%	30,0%
Dispnea	12	1,7%	-57,1%
Sensazione di caldo	12	1,7%	9,1%
Sodio ematico diminuito	12	1,7%	1100,0%
Trombocitopenia	12	1,7%	20,0%
Appetito ridotto	11	1,6%	175,0%

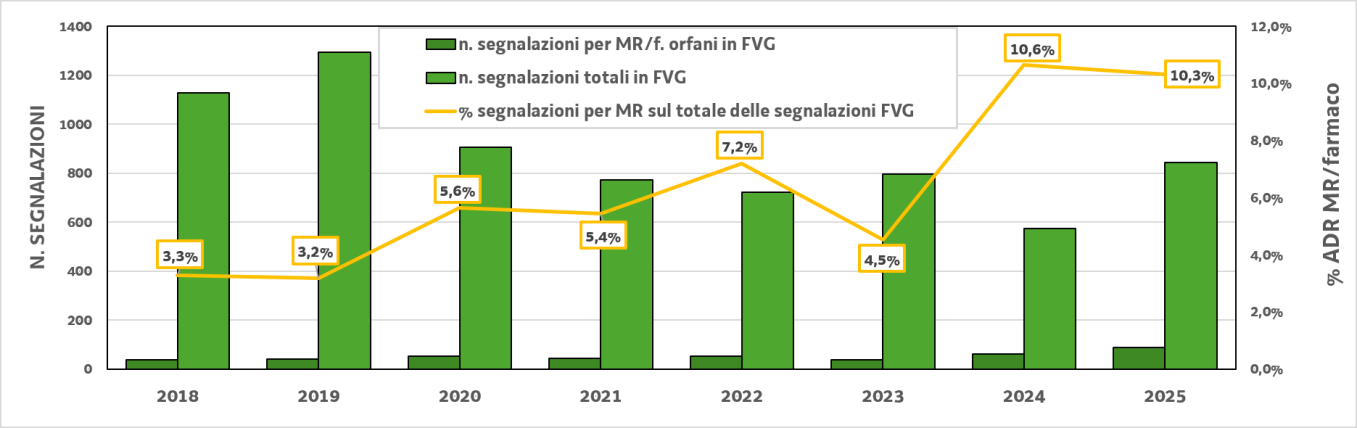
* Calcolata sul totale delle schede di segnalazione da farmaco inserite in RNF (n. 701)

Si sottolinea che una scheda di segnalazione può riportare più *ADR*, le quali possono appartenenti a *PT* diversi e, pertanto, rientrare in *SOC* diversi. Ne consegue che la somma del totale dei *PT* e/o dei *SOC* analizzati potrebbe non corrispondere al complessivo del numero di schede di segnalazione.

1.6 Focus sulle segnalazioni di farmaco con indicazione per malattia rara e farmaci orfani

L'analisi delle sospette reazioni avverse da farmaco si è poi concentrata su medicinali utilizzati con indicazione di malattia rara, considerando le segnalazioni inserite in RNF dalla regione FVG nell'anno 2025 e confrontando il dato del periodo 2018 -2025, in continuità con le analisi degli anni precedenti. Ai fini dell'analisi, sono state prese in considerazione le segnalazioni di farmaci con indicazione d'uso rara codificata di cui all'allegato 7 al DPCM 12 gennaio 2017, considerando anche alcune malattie con prevalenza rara (condizione clinica che colpisce non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui), ma non codificate in tale allegato. Sono state, inoltre, considerate le ADR relative ai farmaci con designazione orfana, quando non già ricompresi nella lista precedente il cui elenco è pubblicato sul sito dell'AIFA (https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-orfani, lista aggiornata al 31 dicembre 2025), nonché i medicinali che nel periodo di riferimento avevano designazione orfana, poi decaduta. I medicinali orfani sono medicinali sviluppati per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle affezioni rare, così chiamati perché, in condizioni normali di mercato, l'industria farmaceutica avrebbe uno scarso interesse economico a sviluppare e commercializzare prodotti destinati solo a un piccolo numero di pazienti affetti da queste patologie. Richiedono, quindi, incentivi per poter essere sviluppati con successo, consentiti dalla designazione di farmaco orfano (Regolamenti (CE) nn. 141/2000 e 847/2000 sui medicinali orfani). Le segnalazioni prese in esame fanno riferimento sia a segnalazioni *spontanee* (78,2%) che *da studio* (20,7%), in un caso l'informazione non era disponibile al *sender*.

Figura 5 - Confronto numero ADR anni dal 2018 al 2025 - Farmaci con indicazione rara e farmaci orfani. Fonte RNF.



La Figura 5 riporta il numero delle segnalazioni avverse da farmaco utilizzato per malattia rara in confronto con il totale delle segnalazioni inserite in RNF per farmaco (escluso vaccino) dall'anno 2018 al 2025 in FVG. Nel corso del 2025, anche a seguito dell'aumento a livello regionale del numero di segnalazioni da farmaco inserite in RNF, come già discusso nei capitoli precedenti, si è rilevato un incremento delle segnalazioni di farmaci utilizzati per indicazioni rare/farmaci orfani, rilevando 87 casi segnalati (10,3% del totale dei farmaci segnalati nell'anno). Sono state considerate in questo elenco anche le segnalazioni per *Artrite idiopatica giovanile*, gruppo di patologie reumatologiche a bassa incidenza, che sono risultate le affezioni più segnalate (25,3%), seguite da *Neurofibromatosi di tipo 1* (10,3%), *Interstiziopatie polmonari* tra cui *Fibrosi polmonare idiopatica* (6,9%), *Fibrosi cistica, Leucemia linfoblastica acuta*, *Leucemia mieloide acuta*, *Linfoma diffuso a grandi cellule B* e *Mieloma multiplo* (4,6%). In alcuni casi non è stata specificata l'indicazione d'uso del medicinale, informazione non obbligatoria, ma importante nella valutazione delle reazioni avverse.

Prendendo in considerazione il periodo 2018-2025, le segnalazioni per tali farmaci sono state in media il 6,3% del totale dei farmaci segnalati. Si deve considerare che nell'analisi di malattia rara, ai fini di valutare il maggior numero di segnalazioni, sono state tenute in considerazione anche le segnalazioni provenienti dalla letteratura, escluse dalle analisi dei capitoli precedenti.

Per i medicinali presi in esame, considerando i singoli MedDRA-PT, le reazioni segnalate nell'anno 2025 sono state prevalentemente *non gravi* (80,4%), e *gravi* nel 19,6% dei casi. L'attribuzione della relazione di causalità (*causality assessment)* da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza, attraverso l'algoritmo di Naranjo sviluppato appositamente per i farmaci, ha stimato la probabilità che l'assunzione dei medicinali fosse stata la causa delle reazioni avverse segnalate come *gravi*. La valutazione delle reazioni avverse gravi dei medicinali presi in considerazione, inserite in RNF dagli Enti regionali, ha dato esito *probabile* nel 64,3% dei casi e *possibile* nel rimanente 35,7%.

Nell'anno 2025, senza considerare le segnalazioni *Eudravigilance*, l'Ente regionale che ha inserito il maggior numero di segnalazioni di ADR in RNF per le indicazioni prese in considerazione nell'analisi, è l'IRCCS Burlo Garofolo (49,2%), seguito da ASU FC (19,7%), ASUGI (16,4%), ASFO (9,8%) e CRO (4,9%). Allargando l'analisi al periodo 2018-2025, le Aziende Sanitarie di ASUGI e ASUFC coprono il 49,9% delle segnalazioni per malattia rara a livello regionale, mentre il rimanente 50,1% è stato segnalato da IRCCS Burlo Garofolo, l'IRCCS CRO di Aviano ed ASFO.

In Tabella 9 si riporta la distribuzione delle segnalazioni per classe d'età e genere. Non si rilevano particolari differenze in merito alle segnalazioni tra pazienti maschi o femmine e la fascia d'età adolescenziale è stata quella oggetto di maggiori segnalazioni (31,0%).

Tabella 9 - Distribuzione delle segnalazioni per classe d'età e genere (F = femmina; M = maschio)

CLASSI D'ETA'	F	M	Non compilato	TOTALE	Incidenza %
Infante (2 mesi-2 anni)	1	1		2	2,3%
Bambino (3-11 anni)	9	5		14	16,1%
Adolescente (12-17 anni)	11	16		27	31,0%
Adulto (18-64 anni)	11	7	1	19	21,8%
Anziano (≥ 65 anni)	10	14	1	25	28,7%
Totale complessivo	**42**	**43**	**2**	**87**	**100,0%**

In relazione agli esiti delle reazioni avverse segnalate dei farmaci presi in considerazione, nei casi in cui il dato era compilato, la maggior parte risultava in *risoluzione completa* (57,1%) o in *miglioramento* (31,1%) al momento della segnalazione, nel 3,4% degli eventi i sintomi *non erano risolti*, lo 0,8% ha riguardato un decesso ed il dato *non era disponibile* per il 7,6% delle segnalazioni. Si ricorda che segnalare l'esito dell'evento non è obbligatorio, ma è un dato importante ai fini della valutazione della segnalazione.
Il segnalatore principale è il *medico ospedaliero* (60,9%) e *medico* (21,8%), in misura minore il *farmacista* (5,7%) o *altro operatore sanitario* (10,3%), mentre le segnalazioni da parte del *paziente o altra figura non sanitaria* sono state l'1,1% del totale.

Infine, prendendo in considerazione tutte le segnalazioni dei farmaci per indicazione rara e orfani dell'anno 2025 e osservando la distribuzione delle ADR segnalate per System Organ Class (SOC) riportate nella Tabella 10, si può notare come gli eventi avversi compresi nelle Patologie gastrointestinali (20,8%) siano stati i più segnalati e, principalmente Vomito (31,4%), Nausea (28,6%), Diarrea (20,0%), Dispepsia (15%), Disfagia (2,9%), Disgeusia

(2,9%), Dolore addominale superiore (2,9%), Epatite tossica (2,9%), Feci molli (2,9%), Malessere (2,9%) e Stomatite (2,9%). I MedDRA-PT più segnalati per i farmaci presi in considerazione sono, invece, riportati nella Tabella 10 - Distribuzione delle MedDRA SOC maggiormente segnalate

Tabella 10 - Distribuzione delle MedDRA SOC maggiormente segnalate

MedDRA SOC	Segnalazioni 2025	Incidenza %
Patologie gastrointestinali	35	20,8%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	18	10,7%
Esami diagnostici	15	8,9%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	14	8,3%
Patologie del sistema emolinfopoietico	11	6,5%
Patologie del sistema nervoso	11	6,5%
Patologie vascolari	11	6,5%
Disturbi del sistema immunitario	10	6,0%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10	6,0%
Disturbi psichiatrici	5	3,0%

Tabella 11 - Distribuzione dei MedDRA PT maggiormente segnalati

MedDRA PT	Segnalazioni 2025	Incidenza %
Transaminasi aumentate	12	7,1%
Uso off-label	12	7,1%
Vomito	12	7,1%
Nausea	11	6,5%
Diarrea	7	4,2%
Neutropenia	5	3,0%
Piressia	5	3,0%
Astenia	4	2,4%
Sindrome da rilascio di citochine	4	2,4%
Vasculite emorragica	4	2,4%

2. *VACCINI*

2.1 Gravità delle segnalazioni

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.

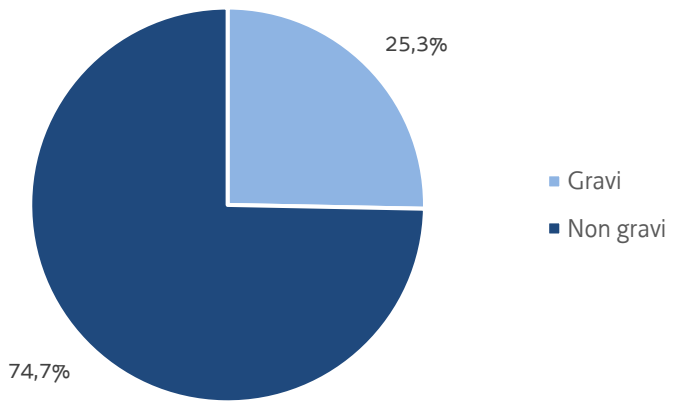
Il grado di severità di una reazione avversa non è soggettivo. La normativa vigente per reazione avversa grave intende una reazione che:

- 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 Medical Event*).

Prendendo in considerazione le segnalazioni da vaccino, le *ADR* gravi costituiscono il 25,3% (n= 41), mentre nella gran parte dei casi la gravità risulta definita come "non grave" con il 74,7% (n= 121). (Figura 6)

Si ricorda che, nella nuova RNF, non è più richiesta una valutazione complessiva della gravità per il singolo caso clinico (scheda di segnalazione), ma una più dettagliata valutazione per ogni coppia vaccino-reazione avversa riportata nella scheda. Per tale motivo, il numero totale di segnalazioni con codifica grave potrebbe non corrispondere al numero univoco di schede di segnalazione riportate come gravi.

Figura 6 - Distribuzione delle segnalazioni da vaccino per gravità della reazione - Anno 2025



Nel 2025, a differenza del 2024, la diminuzione in valori assoluti della segnalazione da vaccini ha riguardato le reazioni non gravi, con una variazione del -4,7% (121 nel 2025 vs 127 nel 2024), mentre le reazioni gravi hanno fatto registrare una variazione positiva del 13,9% (41 nel 2025 vs 36 nel 2024).

Tabella 12 - Distribuzione delle segnalazioni da vaccino per gravità della reazione - Anno 2025

GRAVITÀ	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
Non grave	121	74,7%	-4,7%
Altra condizione clinicamente rilevante	34	21,0%	36,0%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	4	2,5%	33,3%
Pericolo di vita	2	1,2%	0,0%
Invalidità grave o permanente	1	0,6%	-83,3%
Complessivo	**162**	**100,0%**	**-0,6%**

Dalla distribuzione per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni da vaccino (n=162), mostrata in Tabella 12, emerge che il 21,0% (n=34) è codificato come "altra condizione clinicamente rilevante", il 2,5% (n=4) come "ospedalizzazione o prolungamento della stessa", il 1,2% (n=2) ha comportato "pericolo di vita" per il paziente e il 0,6% (n=1) ha provocato "invalidità grave o permanente".

La segnalazione cui è stato attribuito il criterio di "invalidità grave o permanente" riguarda il vaccino a RNA messaggero (mRNA) contro il COVID-19 ed è riconducibile alla SOC "Patologie del sistema nervoso" (PT "herpes zoster").

Le due segnalazioni codificate con il criterio "pericolo di vita" riguardano: il vaccino a RNA messaggero (mRNA) per la prevenzione della malattia da COVID-19 relativamente alla SOC "Patologie cardiache" (PT "arresto cardiaco", "blocco atrio-ventricolare", "fibrillazione atriale parossistica", "fibrosi miocardica", "compenso cardiaco") ed il vaccino monovalente antitetano relativamente alla SOC "Patologie del sistema emolinfopoietico" (PT "trombocitopenia immunomediata").

2.2 Nesso di causalità

La definizione del nesso di causalità (*causality assessment*) tra vaccino 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 somministrazione del vaccino stesso.

In Italia, il sistema della segnalazione spontanea utilizza l'algoritmo dell'OMS[4] per le segnalazioni da vaccini, che, prendendo in considerazione vari fattori, stima la plausibilità che un sospetto evento avverso possa essere correlato alla somministrazione del vaccino (correlabile, non correlabile, indeterminato, non classificabile). Considerato che, come già accennato, nella nuova RNF è richiesta una più dettagliata valutazione per ogni coppia vaccino-reazione avversa riportata nella scheda, è necessario quindi definire il nesso di causalità per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri Regionali di Farmacovigilanza, per tutte le ADR gravi da vaccino inserite in RNF nel 2025 (sono state escluse quelle inserite in *Eudravigilance*), è stato calcolato il nesso di causalità secondo i criteri sopra descritti utilizzando l'algoritmo dell'OMS. In particolare, la valutazione ha dato esito "correlabile" nel 47,9% dei casi, "non correlabile" nel 44,6% ed "indeterminato" nel 7,5%,

2.3 Esito delle reazioni avverse segnalate

L'analisi delle segnalazioni da vaccino in funzione dell'esito (Tabella 13) ha permesso di rilevare che nel 2025 nella maggior parte dei casi (75,5%, n=117) si è verificata una risoluzione completa dell'*ADR*, mentre nel 12,3% (n=19) è stata scelta la codifica "non risolto", nel 9,7% (n=15) si è registrato un miglioramento, nel 1,3% (n=2) una risoluzione con postumi e per il 1,3% (n=2) la codifica dell'esito non è disponibile. Nell'anno 2025 non sono state registrate *ADR* da vaccini ad esito fatale.

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*.

Si ricorda che, nella nuova RNF, è richiesta una dettagliata valutazione per ogni coppia vaccino-reazione avversa riportata nella scheda; pertanto, è necessario definire l'esito per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente. Per tale motivo, il totale delle schede di segnalazione potrebbe non corrispondere al complessivo degli esiti delle reazioni presenti in Tabella 13.

[4] *Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update*

Tabella 13 - Distribuzione delle segnalazioni da vaccino per esito della reazione - Anno 2025

ESITO	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
RISOLUZIONE COMPLETA	117	75,5%	9,3%
NON RISOLTO	19	12,3%	-32,1%
MIGLIORAMENTO	15	9,7%	-46,4%
NON DISPONIBILE	2	1,3%	-50,0%
RISOLTO CON POSTUMI	2	1,3%	100,0%
COMPLESSIVO	**155**	**100,0%**	**-7,7%**

2.4 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 (medico, medico di medicina generale, medico distretto, medico ospedaliero pediatra di libera scelta);
- Farmacista (farmacista, farmacista ospedaliero);
- Altro operatore sanitario (altro operatore sanitario, infermiere);
- Paziente o altra figura professionale non sanitaria.

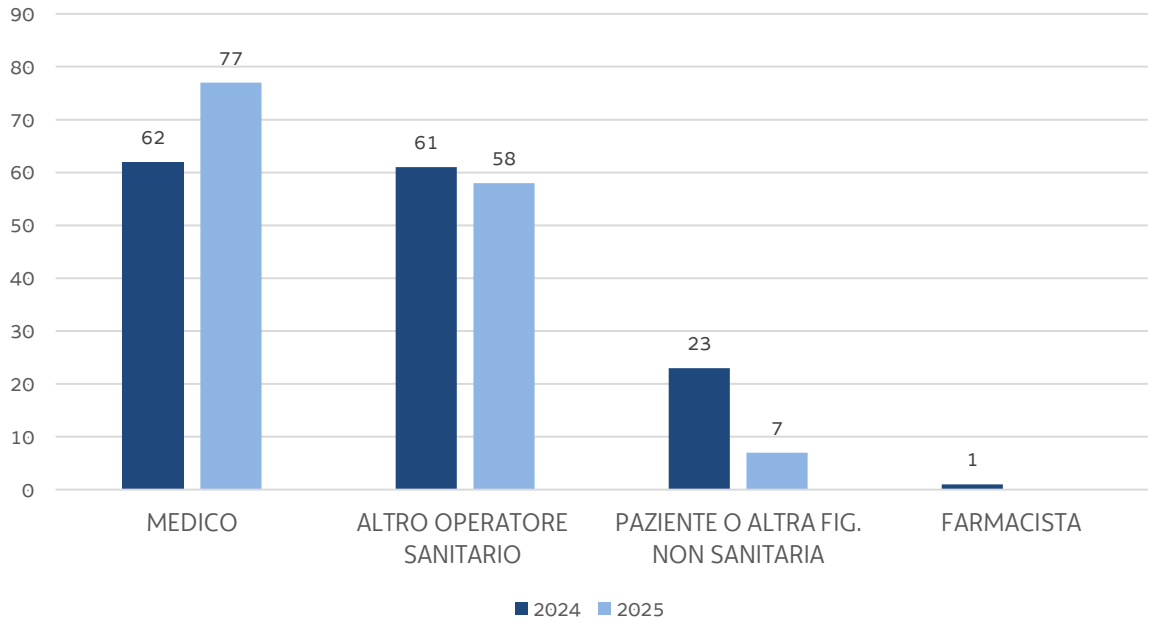
Come mostrato in Tabella 14, nel 2025, per le segnalazioni da vaccini la principale categoria di segnalatori è rappresentata da *medico* (54,2%; n=77), seguita da *altro operatore sanitario* (40,8%; n=58), da *paziente o altra figura non sanitaria* (4,9%; n=7) e nessuna da *farmacista*.

Tabella 14 - Distribuzione delle segnalazioni da vaccino per categoria di segnalatori - Anno 2025

CATEGORIA SEGNALATORE	Segnalazioni 2025	Incidenza %	Δ% 25-24
MEDICO	77	54,2%	24,2%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	58	40,8%	-4,9%
PAZIENTE O ALTRA FIG. NON SANITARIA	7	4,9%	-69,6%
FARMACISTA	0	0,0%	-100,0%
Complessivo	**142**	**100,0%**	**-3,4%**

Rispetto all'anno precedente si evidenzia complessivamente una diminuzione delle segnalazioni (-3,4%), che riguarda quasi tutte le categorie di segnalatore, eccezion fatta per quella dei medici per i quali si è registrato un incremento del 24,2%. In particolare (Figura 7), la diminuzione è osservabile soprattutto nelle segnalazioni provenienti da *altro operatore sanitario* (-69,6%).

Figura 7 - Distribuzione delle figure professionali nelle segnalazioni da vaccino - 2025 vs 2024



2.5 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 15 sono riportate alcune codifiche *MedDRA SOC* (I livello) associate alle principali codifiche *PT* (quarto livello) oggetto di segnalazione da vaccino nel 2025.

Tabella 15 - Esempi di codifiche MedDRA SOC associate al Preferred Term (PT)

MedDRA SOC	***MedDRA PT***
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Mialgia
	Iperpiressia
	Malessere
	Dolore in sede di vaccinazione
	Stanchezza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria
	Eritema
	Prurito
Patologie del sistema nervoso	Cefalea
	Parestesia
	Nervosismo
	Irrequietezza
	Irritabilità
Patologie gastrointestinali	Vomito
	Nausea
	Diarrea
Patologie vascolari	Rossore
	Ipotensione
	Ipertensione

Dalla distribuzione delle reazioni avverse per *SOC* (Tabella 16) emerge che, nel 2025, le reazioni da vaccino più segnalate hanno riguardato la classe "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" con 99 segnalazioni (69,7%), seguite da "Patologie del sistema nervoso" (n=30; 21,1%), "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (n=26; 18,3%) e da "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (n=23; 18,3%).

Tabella 16 - Distribuzione delle ADR da vaccino segnalate per System Organ Class (SOC) - Anno 2025

MedDRA SOC	**Numero segnalazioni 2025**	**Incidenza %***	**Δ% 25-24**
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	99	69,7%	15,1%
Patologie del sistema nervoso	30	21,1%	11,1%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	26	18,3%	62,5%

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	23	16,2%	-58,2%
Disturbi psichiatrici	19	13,4%	58,3%
Patologie gastrointestinali	17	12,0%	-15,0%
Patologie vascolari	11	7,7%	-60,7%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	9	6,3%	350,0%
Infezioni ed infestazioni	6	4,2%	-14,3%
Patologie cardiache	4	2,8%	300,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	4	2,8%	-20,0%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3	2,1%	-25,0%
Esami diagnostici	3	2,1%	200,0%
Patologie del sistema emolinfopoietico	3	2,1%	-70,0%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3	2,1%	-25,0%
Patologie dell'occhio	2	1,4%	-50,0%
Disturbi del sistema immunitario	1	0,7%	-

* Calcolata sul totale delle schede di segnalazione da vaccino inserite in RNF (n. 142)

Si può osservare, inoltre, un significativo aumento degli eventi classificati all'interno della SOC MedDRA "Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura". Il picco osservato in questa categoria non è indicativo di un aumento reale della tossicità o di un rischio intrinseco del medicinale in sé per sé, ma deriva dal fatto che tale classe racchiude e raggruppa al suo interno una vasta ed eterogenea gamma di *Preferred Term* (PT). Essa, infatti, non contiene reazioni tossicologiche o biologiche pure, ma racchiude principalmente errori di utilizzo, inconvenienti tecnici e risposte fisiche immediate collegate alla via di somministrazione.

La Tabella 17 riporta il dettaglio della distribuzione delle codifiche delle segnalazioni secondo il quarto livello, *Preferred Term (PT).* Tra le reazioni maggiormente segnalate (in Tabella compaiono le prime 20 voci) si rilevano: *piressia* (n=36; 25,4%), *iperpiressia* (n=18; 12,7%), *irritabilità* (n=17; 12,0%) ed *artralgia* (n=16; 11,3%).

Tabella 17 - Distribuzione delle ADR da vaccino segnalate per Preffered Terms (PT) - Anno 2025

MedDRA PT	Numero segnalazioni 2025	Incidenza %*	Δ% 25-24
Piressia	36	25,4%	71,4%
Iperpiressia	18	12,7%	125,0%
Irritabilità	17	12,0%	325,0%
Artralgia	16	11,3%	100,0%
Stanchezza	15	10,6%	650,0%
Dolore in sede di vaccinazione	14	9,9%	40,0%
Reazione in sede di vaccinazione	12	8,5%	71,4%
Mialgia	11	7,7%	175,0%
Pianto	11	7,7%	266,7%
Gonfiore articolare in sede di vaccinazione	10	7,0%	-44,4%
Cefalea	8	5,6%	33,3%

Reazione da immunizzazione	8	5,6%	-
Reazione in sede di iniezione	8	5,6%	700,0%
Astenia	7	4,9%	75,0%
Sonnolenza	7	4,9%	600,0%
Orticaria	6	4,2%	-64,7%
Presincope	6	4,2%	-
Rossore	6	4,2%	-68,4%
Diarrea	5	3,5%	-16,7%
Eritema	5	3,5%	-54,5%

* Calcolata sul totale delle schede di segnalazione da vaccino inserite in RNF (n. 142)

Si rappresenta che l'aumento delle segnalazioni con *MedDRA PT* "Reazione correlata a iniezione" è dovuto ad una mera questione di codifica e non è imputabile ad un aumento di segnalazioni in generale.
Si sottolinea che una scheda di segnalazione può riportare più *ADR*, le quali possono appartenenti a *PT* diversi e pertanto rientrare in *SOC* diversi. Ne consegue che la somma del totale dei *PT* e/o dei *SOC* analizzati potrebbe non corrispondere al complessivo del numero di schede di segnalazione.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati emersi nel presente Rapporto di monitoraggio ed in considerazione degli indicatori proposti dall'OMS, risulta che, nel corso del 2025, 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 per analisi aggregate nazionali.

Dal dato registrato durante le attività di monitoraggio emerge, infatti, un aumento delle segnalazioni di eventi avversi rispetto all'anno 2024, in linea con il dato nazionale. I dati evidenziano un aumento della sensibilità di operatori sanitari e cittadini alla segnalazione in particolare di eventi avversi gravi.

L'analisi delle reazioni avverse conseguenti all'assunzione di farmaci utilizzati con indicazione per malattia rara e/o farmaci con designazione orfana evidenzia un'azione costante di segnalazione da parte degli Enti anche per l'anno 2025, fondamentale per queste classi di medicinali che richiedono un continuo monitoraggio della sicurezza a fronte della scarsità dei dati che spesso accompagnano la loro autorizzazione all'immissione in commercio.

***

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ricorda l'importanza di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa a medicinali per approfondire le conoscenze, in termini di sicurezza, sia dei farmaci di nuova indicazione, che di farmaci utilizzati per terapie acute e croniche (diabete, ipertensione, fibrillazione atriale), consentendone 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 inoltre sempre attiva nei confronti dei farmaci di nuova commercializzazione, dei farmaci in monitoraggio addizionale e dei farmaci utilizzati in specifiche categorie di pazienti, quali ad esempio pazienti in politerapia, gli anziani, le donne in gravidanza, i bambini ed i pazienti fragili affetti da malattia rara.

In relazione all'elevato numero di contesti in cui la farmacovigilanza può contribuire alla tutela della salute pubblica, quali quelli sopra citati, è auspicabile che la segnalazione degli eventi avversi diventi una consolidata pratica, quale parte integrante della gestione farmaceutico-assistenziale dei pazienti, sia nelle realtà ospedaliere che territoriali regionali.

In conclusione, l'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza ed 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.