R E P U B B L I C A I T A L I A N A

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Servizio 7 – Farmaceutica

Centro Regionale di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza

Rapporto sulle Segnalazioni di Sospette Reazioni Avverse da Farmaci nella Regione Sicilia

Anno 2022

Elaborazione a cura di:
Paola Cutroneo, Edoardo Spina
Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata in Farmacovigilanza della Regione Sicilia, UOSD di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "*G. Martino*" di Messina.
tel. 090-2213878; e-mail: farmacovigilanza@unime.it

con il contributo di:
Alessandro Oteri, Claudia Minore, Pasquale Cananzi
Centro di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza, Servizio 7 – Farmaceutica, Assessorato regionale della Salute. e-mail: farmaco.vigilanza@regione.sicilia.it

Laura Longo, Daniela C. Vitale, Lucia Gozzo, Filippo Drago
Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci in gravide e neonati e da erbe medicinali e dai prodotti da esse derivati – Programma Interdipartimentale di Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco" – Catania, email: farmacovigilanza@policlinico.unict.it

Ilaria Morreale
Centro di consulenza ed informazione sugli effetti tossici da farmaci antitumorali e sulle ADR in pazienti neoplastici AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo: email: farmacovigilanza@policlinico.pa.it

La segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci in Sicilia

Riportiamo qui di seguito una sintesi dei dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da letteratura) provenienti dalla Regione Sicilia per l'anno 2022. Tenendo presente che il sistema di analisi della nuova RNF non è stato ancora implementato dopo la data di avvio della nuova RNF (giugno 2022), i dati presentati in questo report sono stati in parte integrati manualmente e non risultano completi per tutte le variabili valutate nei rapporti precedenti. I tassi di segnalazione sono stati calcolati sulla base dei dati di popolazione residente aggiornata al gennaio 2023, estratti dal database ISTAT.

SINTESI DEI DATI SICILIANI

Tabella 1. Segnalazioni provenienti dalla Regione Sicilia e nazionali nell'anno 2022, confrontate con l'anno precedente

	Anno	
	2021	**2022**
Sicilia	**6409**	**3677**
Italia	**165.796**	**64.706**
% Sicilia su totale nazionale	**3,9%**	**5,7%**
Tasso di segnalazione regionale x 100.000 abitanti	**132,6**	**76,6**

Nel 2022 in Sicilia (**Tabella 1**):

- sono state registrate **3.677** segnalazioni di sospette ADR corrispondenti ad un tasso di segnalazione di **76,6 per 100.000 abitanti** (popolazione residente: 4.802.016);
- il numero di segnalazioni nel 2022 rispetto al 2021 ha avuto un decremento del 42,6%;
- sono pervenute schede di segnalazione da 21 strutture sanitarie regionali, oltre che direttamente dalle aziende farmaceutiche tramite Eudravigilance;
- le segnalazioni siciliane hanno contribuito con una percentuale pari al 5,7% sul totale nazionale;
- la percentuale di segnalazioni con ADR gravi (n = 842) è stata pari al **22,9**%.

Tassi di segnalazione regionali e nazionale

Per rendere omogeneo il confronto a livello regionale e nazionale, è necessario rapportare il numero di segnalazioni al numero di abitanti di ciascuna area.

Nel 2022, le segnalazioni di sospette ADR inserite in Italia sono state in totale 64.706, corrispondenti ad un tasso di segnalazione di 109,9 per 100.000 abitanti; in **Tabella 2** vengono indicati i tassi di segnalazione regionali e nazionale ogni 100.000 abitanti negli ultimi due anni.

Tabella 2. Tassi di segnalazione regionali per 100.000 abitanti negli anni 2021-2022

Regione	**2021**	**2022**	**Tasso di segnalazione x 100.000 abitanti**	
	N. schede	**N. schede**	**2021 (Pop Totale*)**	**2022 (Pop Totale*)**
Abruzzo	1040	443	81,5 (1.275.950)	34,9 (1.269.860)
Basilicata	345	123	63,8 (541.168)	22,9 (536.659)
Calabria	1813	692	97,7 (1.855.454)	37,6 (1.841.300)
Campania	14102	7311	250,7 (5.624.420)	130,7 (5.592.175)
E. Romagna	18966	5860	428,6 (4.425.366)	132,4 (4.426.929)
FVG	7921	3290	663,0 (1.194.647)	276,0 (1.192.191)
Lazio	8429	2614	147,5 (5.714.882)	45,8 (5.707.112)
Liguria	2115	656	140,1 (1.509.227)	43,7 (1.502.624)
Lombardia	26344	9254	265,0 (9.943.004)	93,0 (9.950.742)
Marche	2173	976	146,1 (1.487.150)	65,9 (1.480.839)
Molise	878	154	300,5 (292.150)	53,1 (289.840)
P.A. Bolzano	1205	386	226,2 (532.616)	72,4 (533.267)
P.A. Trento	1865	542	344.8 (540.958)	100,0 (542.050)
Piemonte	20768	6416	487,9 (4.256.350)	151,3 (4.240.736)
Puglia	7397	3783	188,6 (3.922.941)	97,0 (3.900.852)
Sardegna	3023	914	190,4 (1.587.413)	58,0 (1.575.028)
Sicilia	**6409**	**3677**	**132,6 (4.833.329)**	**76,6 (4.802.016)**
Toscana	9263	7128	252,9 (3.663.191)	195,2 (3.651.152)
Umbria	2714	721	316,0 (858.812)	84,4 (854.137)
V. D'Aosta	155	54	125,6 (123.360)	43,9 (122.955)
Veneto	22020	6204	454,2 (4.847.745)	128,2 (4.838.253)
Non indicato	6851	3508	n.v.	n.v.
Totale Italia	**165.796**	**64.706**	**280,9 (59.030.133)**	**109,9 (58.850.717)**

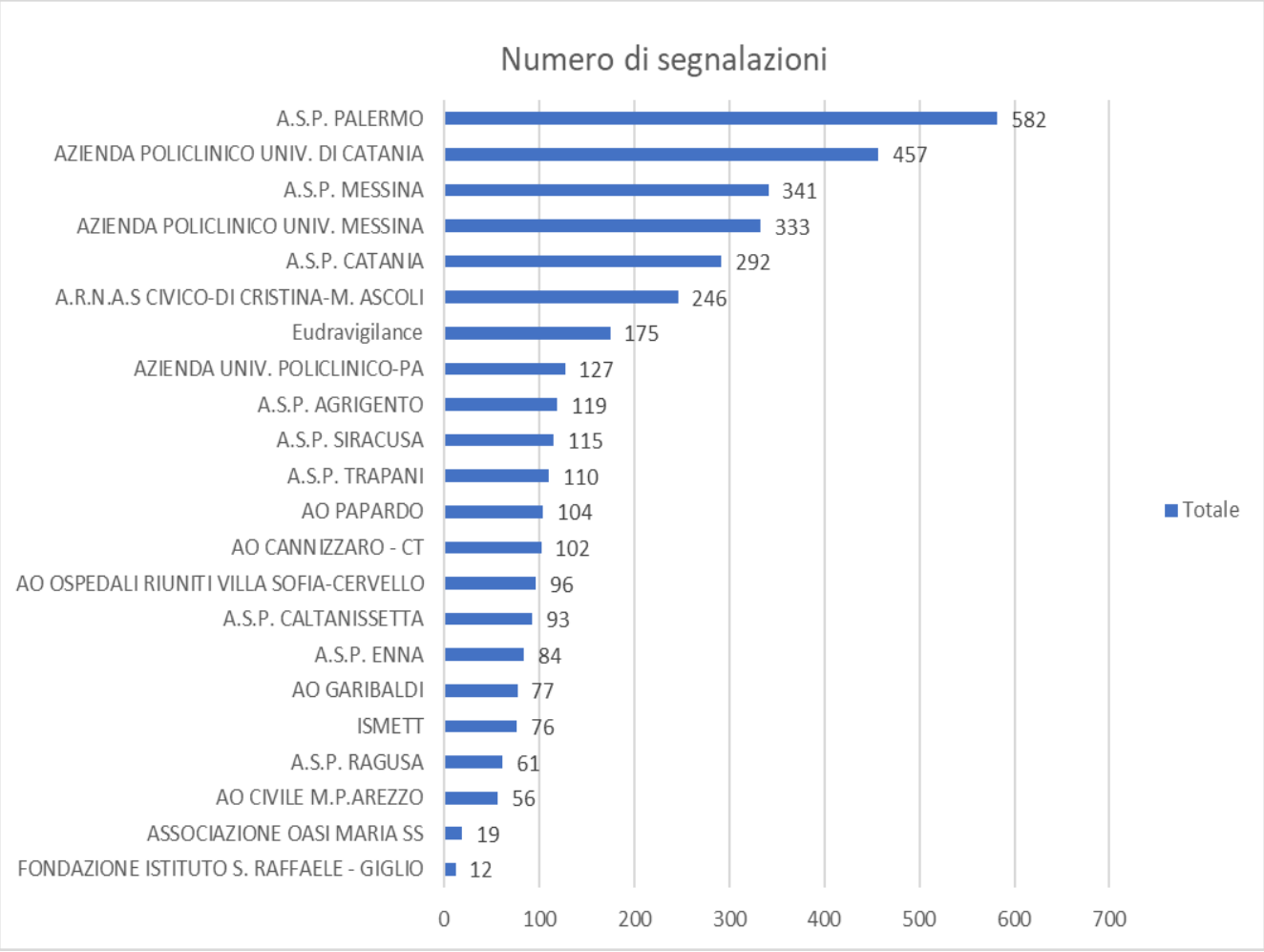
(***) FONTE: Dati ISTAT 2022, popolazione residente al 1 gennaio 2023 (http://dati.istat.it)**

Per convenzione, a livello internazionale il tasso ottimale per la segnalazione spontanea viene considerato pari al valore di 30 segnalazioni/100.000 abitanti. La Sicilia ha raggiunto nel 2022 un tasso di segnalazione di 76,6/100.000 abitanti. Il tasso di segnalazione nazionale ha mostrato un decremento nel 2022 rispetto al 2021 (109,9 vs 280,9 per 100.000 abitanti). Le variazioni nei tassi di segnalazione in Italia sono state fortemente influenzate dall'elevato numero di reports di Vaccini anti-Covid19 ricevute nel 2021, anche a seguito all'attivazione di progetti specifici di vaccinovigilanza, notevolmente ridotte nel 2022.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI SICILIANE

Di seguito viene riportata la distribuzione delle segnalazioni siciliane nelle diverse strutture sanitarie (**Figura 1**) nell'anno 2022.

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni siciliane per struttura sanitaria nell'anno 2022 (tot=**3677**)



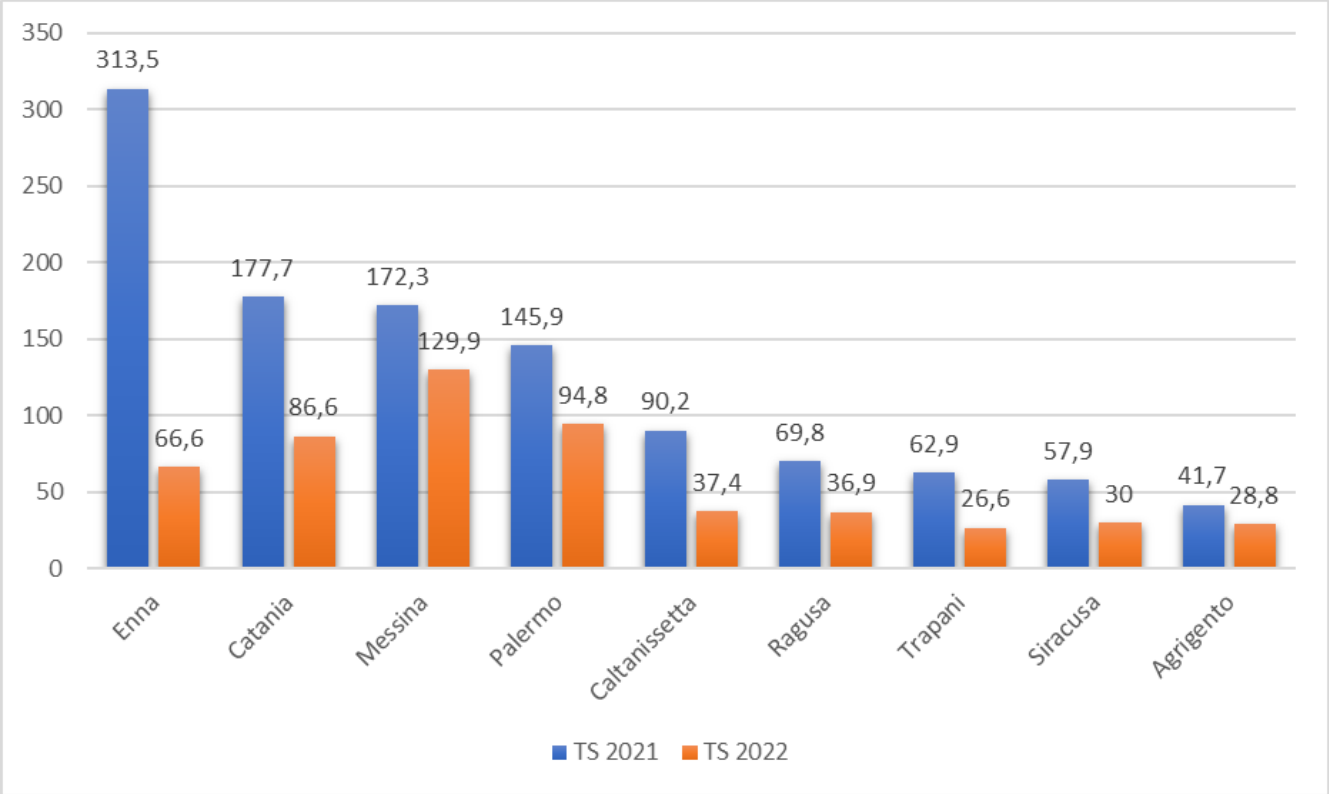
SINTESI DEI DATI

- Nel 2022 il maggior numero di segnalazioni regionali è stato inviato dall'ASP di Palermo (n=582), seguito dall'Azienda Policlinico Università di Catania (n=457) e dall'ASP di Messina (n=341).
- In generale è stato osservato un decremento del numero di segnalazioni per la gran parte delle strutture sanitarie siciliane nel 2022 rispetto al 2021.

SUDDIVISIONE PER PROVINCIA

Considerando i tassi di segnalazione per 100.000 abitanti per ciascuna provincia siciliana (**Figura 2**) e aggregando le strutture sanitarie per città di appartenenza, si evince che le province con il tasso di segnalazione più elevato nel 2022 sono risultate Messina, Palermo e Catania. In tutte le province è stato osservato un decremento delle segnalazioni nel 2022 rispetto all'anno precedente.

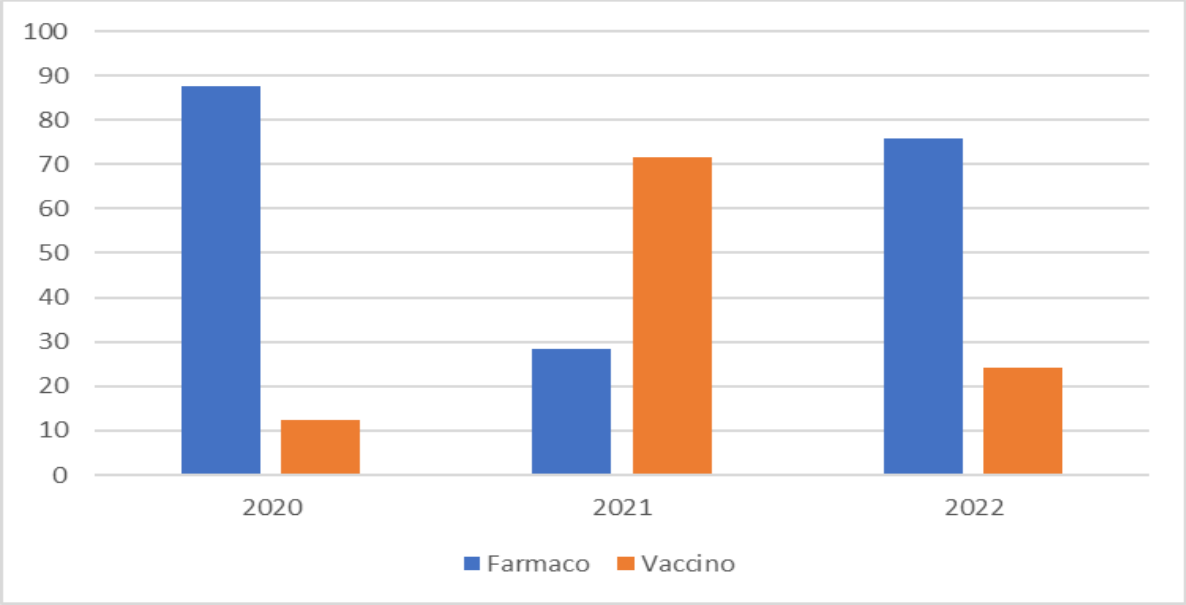
Figura 2. Tassi di segnalazione (TS)/100.000 ab. per ciascuna provincia siciliana (anni 2021-2022)



REPORTING DI FARMACI E VACCINI

In **Figura 3** è descritto il reporting relativo a farmaci e vaccini nell'ultimo triennio. Nel 2022 si osserva una maggiore prevalenza delle segnalazioni da farmaci rispetto al 2021, in cui si evidenziava una predominanza del reporting da vaccini.

Figura 3. Confronto delle segnalazioni da vaccini e da altri farmaci nel triennio 2020-2022



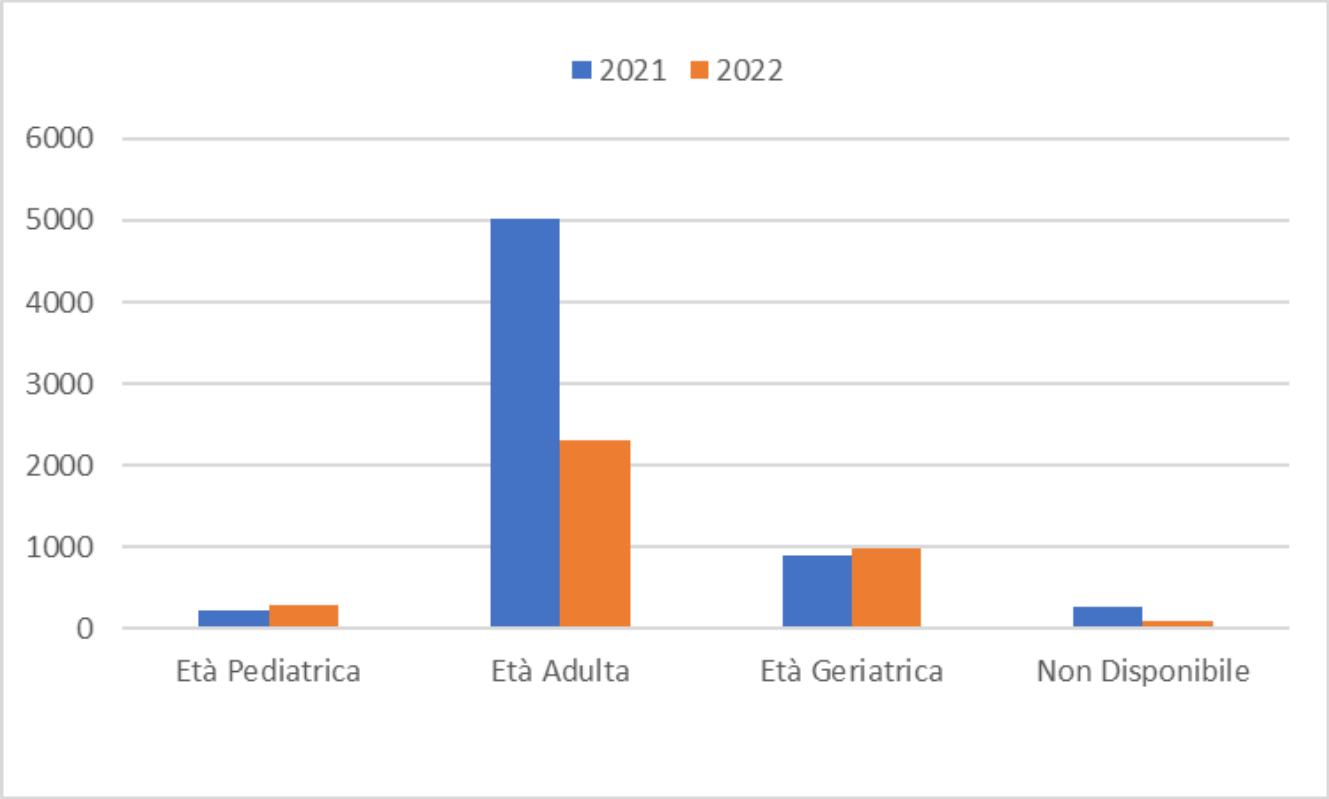
Riepilogo delle caratteristiche delle segnalazioni siciliane nell'anno 2022

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Prendendo in considerazione le 3677 schede di segnalazione pervenute nel 2022 nella Regione Sicilia, si evidenzia quanto segue:

- Le segnalazioni totali di ADR hanno coinvolto in misura maggiore i soggetti di sesso femminile con una percentuale pari al 56,4% (n = 2075); nel 1,5% delle schede (n = 54) il sesso del paziente non è stato specificato.
- Le segnalazioni hanno riguardato prevalentemente pazienti adulti (n=2.308; 62,8%), seguiti da pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (n= 984; 26,8%) e pediatrici (età <18 anni) (n=292; 7,9%). In 93 schede l'età non è stata descritta (**Figura 4**). Nei pazienti pediatrici sono state registrate 58 schede riguardanti neonati/infanti (da 0 a meno di 2 anni), 126 relative a bambini (da 2 anni a meno di 12 anni), 108 ad adolescenti (da 12 anni a meno di 18 anni). L'età media (± DS) dei pazienti è risultata di 50,4 ± 19,8 anni.
- Rispetto all'anno precedente, nel 2022 c'è stata una diminuzione del reporting nella fascia di età compresa tra i 18 e i 64 anni, mentre si è visto un aumento nelle altre fasce d'età.

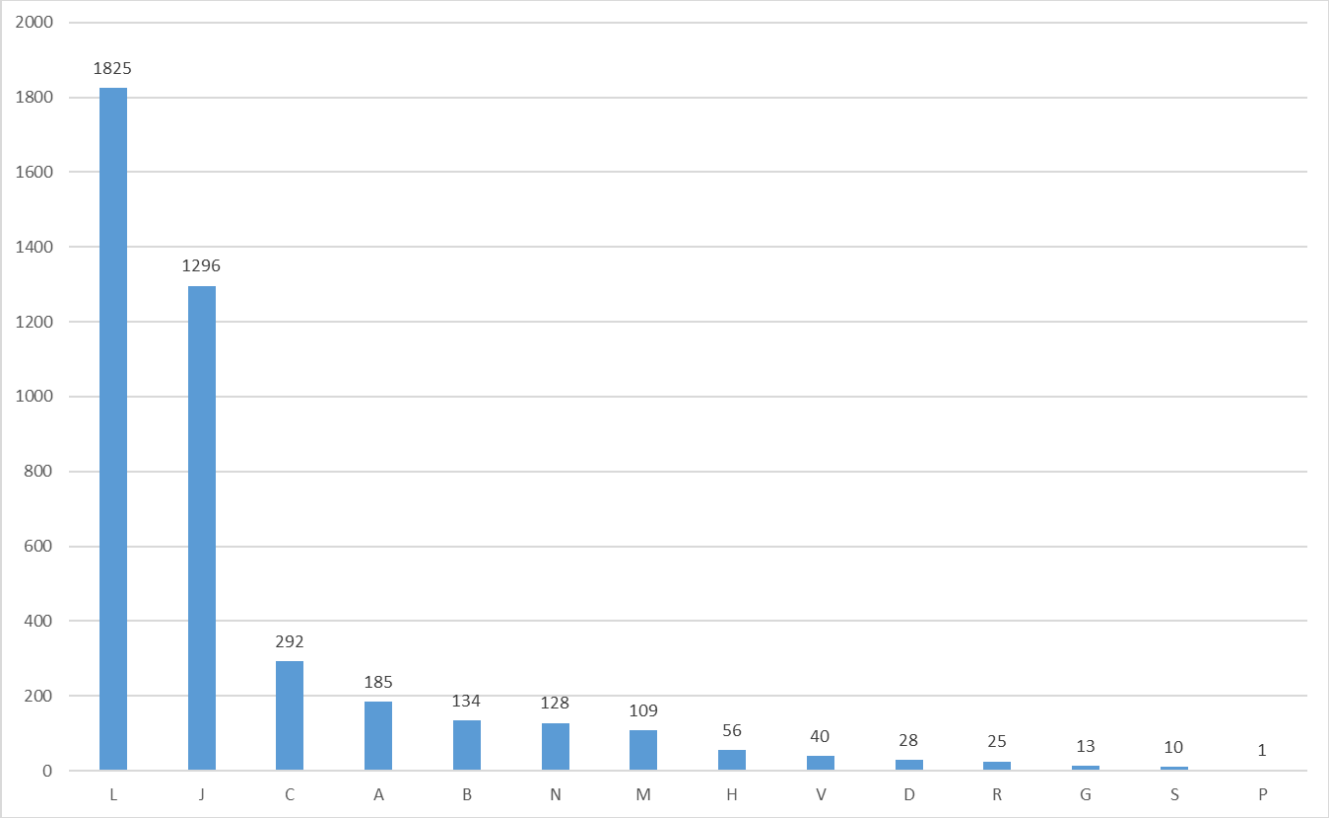
Figura 4. Segnalazioni per fasce d'età: confronto 2021-2022



I FARMACI MAGGIORMENTE IMPUTATI COME CAUSA DI ADR

Di seguito viene indicato il numero di segnalazioni suddivise per tipologia dei farmaci sospetti indicati nelle segnalazioni e classificati secondo l'ATC di primo livello (**Figura 5**).
Le categorie di farmaci più frequentemente implicate nelle reazioni avverse sono state quelle appartenenti al gruppo dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L) (n=1.825 principi attivi presenti nelle schede del 2022), seguiti da farmaci antinfettivi ad uso sistemico (ATC J) (n=1.296), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (ATC C) (n=292), e farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo (ATC A) (n=185).
Analizzando le schede per specifica classe terapeutica (ATC quarto livello) (**Tabella 3**), le categorie maggiormente segnalate nell'anno 2022 sono state quelle dei vaccini virali (J07BX, principalmente vaccini Covid-19) (n=855), gli inibitori del TNF-α (L04AB) (n=451), gli inibitori dell'interleuchina (L04AC) (n=230), gli immunosoppressori selettivi (L04AA) (n=229), e gli inibitori di HMG-CoA reduttasi (C10AA) (n=160).

Figura 5. Distribuzione dei principi attivi segnalati nell'anno 2022 classificati per ATC 1° livello



Nota: i numeri elencati si riferiscono ai principi attivi indicati come sospetti nelle 3677 segnalazioni regionali; ciascuna segnalazione può contenere più di un principio attivo sospetto.

Tabella 3. Classi farmacologiche (ATC 4° livello) più frequentemente riportate nell'anno 2022 (≥20 segnalazioni)

Classi farmacologiche	ATC 4°Livello	N° Segnalazioni
Altri vaccini virali (Vaccini Covid-19)	J07BX	855
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	L04AB	451
Inibitori dell'interleuchina	L04AC	230
Immunosoppressori selettivi	L04AA	229
Inibitori della HMG CoA reduttasi	C10AA	160
Altri immunosoppressori	L04AX	130
Inibitori delle proteasi	J05AE	115
Analoghi delle pirimidine	L01BC	99

Altri sostanze alchilanti	L01XX	92
Biguanidi	A10BA	81
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	B01AC	78
Composti del platino	L01XA	62
Altri inibitori della protein-chinasi	L01EX	52
Analoghi delle mostarde azotate	L01AA	49
Inibitori di PD-1/PDL-1	L01FF	48
Nucleosidi e nucleotidi esclusi inibitori della trascrittasi inversa	J05AB	47
Agenti che modificano i lipidi	C10BA	41
Alcaloidi della vinca ed analoghi	L01CA	39
Anticorpi monoclonali	L01XC	37
Glucorticoidi	H02AB	35
Vaccini contro il meningococco	J07AH	34
Taxani	L01CD	33
Inibitori della calcineurina	L04AD	33
Bifosfonati	M05BA	29
Vaccini batterici e virali in associazione	J07CA	29
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	C10AX	29
Mezzi di contrasto idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità	V08AB	25
Derivati della podofillotossina	L01CB	24
Altri antiepilettici	N03AX	23
Vaccini per il morbillo	J07BD	21
Combinazioni di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	J01CR	21
Antracicline e sostanze analoghe	L01DB	20

Circa il 20% delle segnalazioni ricevute in Sicilia nel 2022 si riferisce a vaccini Covid-19. Relativamente ai farmaci, si evidenzia un numero elevato di segnalazioni da inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa, inibitori dell'interleuchina e immunosoppressori selettivi, probabilmente attribuibile sia a normative regionali che all'esecuzione di progetti di farmacovigilanza attiva riguardanti queste classi farmacologiche.
Inoltre si osserva un reporting considerevole da inibitori della HMG CoA reduttasi che potrebbe essere correlato al quadro normativo regionale previsto per la prescrizione di anti-PCSK9 il cui impiego è subordinato alla terapia continuativa per almeno 6 mesi con statine ad elevata potenza, previa attestazione di inefficacia o mancata tollerabilità.

In **Tabella 4** vengono riportati i principi attivi più frequentemente implicati nelle reazioni avverse, il numero di segnalazioni totali e quelle relative ad ADR gravi per l'anno 2022.
I principi attivi associati a un maggior numero di segnalazioni sono stati: vaccino mRNA anti Covid-19 (Comirnaty) (n=456), vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax) (n=362), Adalimumab (n=208) e Nirmatrelvir/Ritonavir (n=115).

Una maggiore percentuale di ADR gravi rispetto al totale delle schede per ciascun principio attivo, considerando un numero minimo di 15 schede di segnalazione, si evidenzia da parte di Ciclofosfamide (79,2%); Vincristina (64%); Ifofosfamide (63,6%); Azacitidina (55,8%); Etoposide (54,2%) e Venetoclax (52,9%).

Tabella 4. Principi attivi maggiormente segnalati nelle schede di ADR per l'anno 2022 (≥ 15 segnalazioni)

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Vaccino mRNA Covid-19 (Comirnaty)	456	172	37,7
Vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax)	362	119	32,9
Adalimumab	208	16	7,7
Nirmatrelvir/Ritonavir	115	6	5,2
Metotrexato	96	27	28,1
Metformina	81	8	9,9
Infliximab	80	12	15,0
Atorvastatina	78	3	3,8
Etanercept	75	1	1,3
Clopidogrel	62	13	21,0
Secukinumab	57	4	7,0
Rosuvastatina	53	4	7,5
Ustekinumab	52	5	9,6
Ixekizumab	47	13	27,7
Nintedanib	44	1	2,3
Azacitidina	43	24	55,8
Molnupiravir	39	4	10,3
Venetoclax	34	18	52,9
Ciclosporina	33	13	39,4
Rosuvastatina/ezetimibe	33	4	12,1
Carboplatino	30	14	46,7
Tocilizumab	29	2	6,9
Vaccino Meningococco B	29	5	17,2
Tofacitinib	27	8	29,6
Micofenolato Mofetile	27	1	3,7
Apremilast	26	n.v.	n.v.
Pembrolizumab	26	9	34,6
Vincristina	25	16	64
Oxaliplatino	24	7	29,2
Etoposide	24	13	54,2

PRINCIPIO ATTIVO	TOT	N. Schede con ADR GRAVI	% GRAVI/TOT
Ciclofosfamide	24	19	79,2
Ezetimibe	23	2	8,7
Vaccino esavalente	22	n.v.	n.v.
Ifofosfamide	22	14	63,6
Vedolizumab	22	4	18,2
Paclitaxel	21	5	23,8
Abatacept	21	n.v.	n.v.
Acido Alendronico	20	5	25,0
Vaccino adenovirale Covid-19 (Vaxzevria)	20	10	50,0
Simvastatina	20	2	10,0
Desametasone	19	2	10,5
Golimumab	19	1	5,3
Interferone beta	18	7	38,9
Baricitinib	16	3	18,7
Micofenolato sodico	16	1	6,2
Fluorouracile	16	2	12,5
Vaccino pneumococcico 13valente	15	2	13,3
Bevacizumab	15	7	46,7
Atezolizumab	15	4	26,7

n.v.: non valutabile

COSA È STATO SEGNALATO

Poiché ogni caso descritto in ciascuna segnalazione può contenere svariati sintomi, le ADR totali presenti nelle 3.677 schede di segnalazione dell'anno 2022 sono state 8990 (in media 3 reazioni avverse per scheda).

Le sospette ADR riportate nelle segnalazioni vengono classificate secondo il dizionario di codifica MedDRA che suddivide ciascuna reazione avversa secondo una struttura gerarchica, in cui:

- il termine più specifico è definito LLT (*Lowest Level Term*) ed è quello che rappresenta esattamente il sintomo riportato dal segnalatore nella scheda;
- il termine intermedio, più frequentemente utilizzato nelle analisi poiché raggruppa le ADR che possono essere considerate sinonimi o sovrapponibili, è definito PT (*Preferred Term*);
- l'organo o sistema colpito da ciascuna ADR è chiamato SOC (*System Organ Class*).

Analizzando le segnalazioni del 2022 per organo/sistema (SOC) (**Tabella 5**), si rileva un maggior numero di casi riguardanti reazioni avverse generali e relative alla sede di somministrazione del medicinale (n=1989; 22,1% del totale delle segnalazioni), seguite dalle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (n=1178; 13,1%) e da quelle gastrointestinali (n=1151; 12,8%).

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per SOC, secondo la classificazione MedDRA nel 2022

Organi/apparati colpiti dalle ADR	Numero casi*	% sul totale (n=8990)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	1989	22,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1178	13,1
Patologie gastrointestinali	1151	12,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1064	11,8
Patologie del sistema nervoso	859	9,5
Esami diagnostici	384	4,3
Patologie del sistema emolinfopoietico	342	3,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	309	3,4
Patologie cardiache	231	2,6
Infezioni ed infestazioni	223	2,5
Patologie vascolari	216	2,4
Disturbi psichiatrici	176	1,9
Patologie dell'occhio	157	1,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	132	1,5
Patologie dell'orecchio e del labirinto	131	1,4
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	101	1,4
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	69	1,1
Patologie epatobiliari	67	0,7
Disturbi del sistema immunitario	62	0,6
Patologie renali e urinarie	53	0,5
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	38	0,4
Patologie endocrine	25	0,3
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	8	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	7	0,1
Problemi di prodotto	7	0,1

Circostanze sociali	6	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	5	0,1

*il numero di reazione avverse presenti nelle schede di segnalazione è superiore al numero totale di segnalazioni (n=8990)

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate (termine PT) sono state: diarrea (n=266), cefalea (n=263), mialgia (n=251), piressia/iperpiressia (n=248), nausea (n=246), e artralgia (n=231) (**Tabella 6**).

Tabella 6. Elenco delle reazioni avverse maggiormente segnalate nell'anno 2022 (ADR>60).

Reazioni avverse*	**N. schede**
Diarrea	266
Cefalea	263
Mialgia	251
Piressia/iperpiressia	248
Nausea	246
Artralgia	231
Perdita di risposta terapeutica	199
Prurito	194
Eritema	170
Astenia	146
Vomito	143
Stanchezza	142
Esfoliazione cutanea	138
Condizione aggravata	137
Orticaria	133
Artrite	133
Farmaco inefficace	131
Dolore in sede di iniezione	120
Dolore addominale	114
Dolore a un arto	108
Malessere	106
Dispnea	104
Eruzione cutanea	100
Tachicardia	90
Parestesia	88
Vertigine	82
Psoriasi	82

Brividi	81
Dolore toracico	79
Disgeusia	71
Non rispondente alla terapia	65
Linfoadenopatia	63
Dolore	60

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA.

DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE GRAVI

Le schede di segnalazione di sospette ADR gravi ricevute dalla Regione Sicilia nell'anno 2022 sono state in totale 842, pari al 22,9% delle 3677 totali, dato che ogni scheda può contenere più di una ADR, il numero di ADR gravi è pari a 2654. Sulla base degli esiti riportati nelle schede che contengono almeno una ADR grave, 1032 hanno esito ''non ancora guarito'', 573 riportano ''risoluzione completa'', 444 miglioramento, 381 ''non disponibile'', 133 ''risoluzione con postumi'', 89 ''decesso'' e 2 ''non risolto''

La maggior parte dei casi di ADR gravi ha riguardato piressia (n=71), cefalea (n=50) e dispnea (n=49) (**Tabella 7**).

Tabella 7. Elenco delle reazioni avverse gravi maggiormente segnalate (≥ 30 segnalazioni)

Reazioni Avverse Gravi *	N. schede
Piressia	71
Cefalea	50
Dispnea	49
Dolore Toracico	46
Nausea	44
Tachicardia	40
Pancitopenia	40
Neutropenia	39
Astenia	38
Parestesia	37
Anemia	36
Vomito	34
Vertigine	32
Artralgia	32

Neutropenia Febbrile	31
Eczema	30

* Le reazioni avverse sono indicate secondo *Preferred Term* sulla base della classificazione MedDRA

Tabella 8. Vaccini Covid-19 maggiormente causa di ADR gravi

Principi attivi (N. reports con ADR gravi)	**ADR gravi segnalate (riportate in almeno 10 segnalazioni)**
Vaccino mRNA Covid-19 (Comirnaty) (n=172)	Astenia (28); dispnea (25); dolore toracico (22); piressia/iperpiressia (22); cefalea (20); tachicardia (20); parestesia (15) dolore a un arto (14); vertigine (13); perdita di coscienza (11); artralgia (10); tosse (10); linfoadenopatia (10)
Vaccino mRNA Covid-19 (Spikevax) (n=119)	Piressia/iperpiressia (24); dolore toracico (18); astenia (18); parestesia (17); cefalea (16); nausea/vomito (16);vertigine (13); dispnea (11);

Viene riportata una descrizione dettagliata delle segnalazioni di ADR gravi da vaccini Covid-19 in **Tabella 8**. Si evidenziano per tutti i vaccini in modo particolare reazioni avverse, quali astenia, dolore toracico, dispnea e piressia/iperpiressia. In **Tabella 9** vengono descritte le segnalazioni da farmaci e altri vaccini principalmente imputati nelle reazioni avverse gravi. Si osservano prevalentemente schede da farmaci biologici anti-TNF alfa e oncologici. Per molti principi attivi biologici sono state riportate numerose segnalazioni di mancata efficacia terapeutica e riacutizzazione di malattia.

Tabella 9. Farmaci maggiormente causa di ADR gravi (≥ 10 segnalazioni)

PRINCIPI ATTIVI	**ADR segnalate**
Metotrexato (27)	Anemia (7); stomatite (6); pancitopenia (6); eczema (6); leucopenia (6); neutropenia febbrile (5); nausea (4); iperbilirubinemia (3); non rispondente alla terapia (3); ipogammaglobulinemia (3);trombocitopenia (2); conati di vomito (2); adenocarcinoma del polmone (1); tossicità ad agenti vari (1); alanina aminotransferasi aumentata (2); iperglicemia (2); danno epatico da farmaci (2); dolore a un arto (2); vomito (2); disidratazione (2); cefalea (1); eritema genitale (1); follicolite (1); diarrea (1); gastroenterite da astrovirus (1); piressia (1); farmaco inefficace (1); perdita di risposta terapeutica (1); neutropenia (1); polmonite (1); infiammazione della mucosa (1); patologia epatica (1); dolore dorsale (1); ipercolesterolemia (1); lipasi aumentata (1); infezione da Klebsiella (1); fotofobia (1); infezione da Escherichia (1); ittero epatocellulare (1); stipsi (2); traumatismo epatocellulare (1); insufficienza epatica (1); infezione stafilococcica (1); aplasia midollare febbrile (1).
Ciclofosfamide (19)	Anemia (10); pancitopenia (8); neutropenia febbrile (3); infezione stafilococcica (2); danno epatico da farmaci (2); infezione da Klebsiella (2); vomito (2); emocultura positiva (1); piressia (1); leucopenia (3); stipsi (3); stomatite (5); danno a un arto (1); danno dorsale (1); ipercolesterolemia (1); iperglicemia (1);

	ipogammaglobulinemia (2); lipasi aumentata (1); infiammazione della mucosa (1); iperbilirubinemia (1); neutropenia (1); dolore orale (1); eritema della mucosa orale (1).
Venetoclax (18)	Pancitopenia (9); neutropenia (7); neutropenia febbrile (5); piressia (4); trombocitopenia (2); anemia (2); polmonite (2); sepsi (2); stipsi (2); citopenia (1); dispepsia (1); brividi (1); leucopenia (1); astenia (1); capogiro (1); dispnea (1); dolore pelvico (1); nausea (1); appetito ridotto (1); stanchezza (1); vomito (1); vescicola (1); ascesso del dente (1); ascesso sottocutaneo (1); ascesso sottomandibolare (1); crisi gengivale (1); ulcera cutanea (1); infezione batterica (1); colite da Clostridium difficile (1); infezione da Clostridium difficile (1); infezione da Pseudomonas (1); dolore addominale (1); ritenzione urina (1); diarrea (1);
Adalimumab (16)	Covid-19 (4); displasia della prostata (1); condizione aggravata (1); piressia (1); ulcera aftosa (1); riattivazione di epatite B (1); tubercolosi latente (1); tiroidite autoimmune (1); emorragia cerebrale (1); ipertransaminasemia (1); trombocitopenia (1); infezione da Papilloma virus (1); mononucleosi infettiva (1); diarrea (2); emoragia rettale (2); non risponde alla terapia (1); polmonite (1); dolore addominale (1); feci mucose (1); peso diminuito (1); risposta terapeutica diminuita (1);
Vincristina (16)	Neutropenia febbrile (11); anemia (9);pancitopenia (6); leucopenia (4); stipsi (4); vomito (3); stomatite (3); ipogammaglobulinemia (2); infezione da Klebsiella (2); emorroidi (1); proctalgia (1); ragade anale (1); dolore orale (1); eritema della mucosa orale (1); dolore epatico da farmaci (1); dolore a un arto (2); dolore dorsale (1); ipercolesterolemia (1); iperglicemia (1); ipogammaglobulinemia (1); lipasi aumentata (1); iperbilirubinemia (1); danno epatico da farmaci (1); fotofobia (1); infezione da Escherichia (1); ittero epatocellulare (1); traumatismo epatocellulare (1); infezione stafilococcica (1); aplasia midollare febbrile (1).
Carboplatino (14)	Anemia (3); neutropenia febbrile (3); leucopenia (2); eritema (2); tremore (2); ipersensibilità (2); ipotensione (2); edema (1); neutropenia (1); riduzione del livello di coscienza (1); dolore addominale (1); eruzione cutanea (1); diarrea (1); epistassi (1); eritema della mucosa orale (1); pancitopenia (1); vomito (1); dispepsia (1); lingua secca (1); nausea (1); stipsi (1); insufficienza respiratoria (1); alanina aminotransferasi aumentata (1); aspartato aminotransferasi aumentata (1); sepsi (1); laringospasmo (1); broncospasmo (1); cefalea (1); iperidrosi (1); prurito (1); senso di soffocamento (1); deficit di glucocorticoidi (1); iperpiressia (1); ipotiroidismo (1).
Ifofosfamide (14)	Anemia (9); pancitopenia (9); neutropatia febbrile (6); nausea (3); stipsi (3); ipogammaglobulinemia (3); piressia (3); stomatite (3); leucopenia (3); alanina aminotransferasi aumentata (2); proteina C-reattiva aumentata (2); vomito (2); astenia (1); disidratazione (1); infiammazione della mucosa (1); dolore (1); infezione da Escherichia (1); infezione enterococcica (1); infezione stafilococcica (1); danno epatico da farmaci (1); infezione da Klebsiella (1); eritema della mucosa orale (1); insufficienza epatica (1).

Clopidogrel (13)	Nausea (2); diarrea (2); prurito (2); cefalea (1); ipertensione (1); stato confusionale (1); dispepsia (1); dolore addominale superiore (1); dolore esofageo (1); reazione cutanea (1); residuo di prodotto presnte (1); orticaria (2); fastidio addominale (1); reazione cutanea (1); ipersecrezione salivare (1); dolore addominale (2); edema della faringe (1); eritema (1); diatesi emorragica (1); tendenza all'ecchimosi aumentata (1); dermatite bollosa (1); alanina aminotransferasi aumentata (1); aspartato aminotransferasi aumentata (1); emiparesi(1).
Ixekizumab (13)	Eczema (9); perdita di risposta terapeutica (9); colite (1); malattia celiaca (1); distrofia ungueale (1); screpolatura della pelle (1); psoriasi (1); sinovite (1); uveite autoimmune (1); condizione aggravata (1); artralgia (1); adenocarcinoma del polmone (1).
Ciclosporina (13)	Eczema (11); perdita di risposta terapeutica (5); non rispondente alla terapia (5); nausea (3); astenia (2); conati di vomito (1); psoriasi (1); diarrea (1); lesione renale acuta (1); screpolature della pelle (1).
Etoposide (13)	Pancitopenia (9); anemia (7); neutropenia febbrile (4); infezione da Klebsiella (2); vomito (2); esfoliazione cutanea (1); perdita di risposta terapeutica (1); psoriasi (1); alanina aminotransferasi aumentata (1); aspartato aminotransferasi aumentata (1); leucopenia (1); infiammazione della mucosa (1); dolore (1); stipsi (1); infezione da Escherichia (1); infezione enterococcica (1); infezione stafilococcica (1); nausea (1); danno epatico da farmaci (1); ipogammaglobulinemia (1); stomatite (1); eritema della mucosa orale (1); trombocitobenia (1).
Infliximab (12)	Sindrome simil-lupoide (3); perdita di risposta terapeutica (1); progressione di malattia (1); ascesso dell'inguine (1); ascesso di un arto (1); ascesso sottocutaneo (1); dolore (1); secrezione purulenta (1); dispnea (1); eritema (1); fastidio al torace (1); saturazione di ossigeno diminuita (1); non rispondente alla terapia (1); proteina C-reattiva aumentata (1); velocità di sedimentazione degli eritrociti aumentata (1); carcinoma a cellule squamose (1); carcinoma basocellulare (1); carcinoma a cellule squamose della cavità orale (1); infezione polmonare (1); shock anafilattico (1); vomito (1).
Vaccino adenovirale Covid-19 (Vaxzevria) (10)	Dolore toracico (3); piressia (3); artralgia (2); paraparesi (1); conflitto neurovascolare (1); asma (1); catarro (1); tosse (1); corioretinopatia (1); astenia (1); brividi (1); emicrania (1); ipertensione (1); tachicardia (1); sindrome mononucleosica (1); trombocitopenia (1); bocca secca (1); dolore muscoloscheletrico (1); geloni (1);parestesia (2); sindrome di Sjogren (1); sinovite (1); ulcera aftosa (1); xeroftalmia (1); cefalea (1); collasso circolatorio (1); dolore in sede di iniezione (1); dolore oculare (1); fibromialgia (1); iperpiressia (1); vampata di calore (1); vertigine (1); visione offuscata (1).

INFORMAZIONE E FORMAZIONE IN FARMACOVIGILANZA PER L'INCREMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE E MIGLIORAMENTO DELL'APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

Tra le più importanti attività istituzionali dei Centri Regionali di Farmacovigilanza si deve considerare quella di mettere in atto azioni volte a promuovere e diffondere le attività di Farmacovigilanza tra gli operatori sanitari.
La sorveglianza *post-marketing* delle sospette reazioni avverse a farmaci rimane, infatti, l'attività fondamentale per una definizione completa del rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali.
A tal proposito, il Centro Regionale di Farmacovigilanza di Catania che insiste presso l'AOU Policlinico *"G. Rodolico-San Marco"* ha avviato nel corso del 2022 diverse attività di informazione strutturate e costanti, e di formazione e supporto agli operatori sanitari aziendali quali:

- corsi di formazione sulla normativa di FV e supporto sulle modalità di segnalazione (cartacea o online), grazie anche alla partecipazione ad uno specifico progetto regionale (aprile 2022);
- redazione di un Bollettino periodico di Farmacovigilanza.

L'attività di formazione rivolta agli operatori sanitari non è finalizzata esclusivamente all'incremento del numero delle segnalazioni, ma soprattutto alla diffusione e promozione della "cultura" della Farmacovigilanza all'interno dell'Azienda Ospedaliera. A tale scopo sono state svolte attività formative anche mediante la presenza continua di monitor nelle diverse UU.OO. (in particolare in quelle a scarsa frequenza di segnalazione), dando priorità a quelle a minor attività interventistica e/o diagnostica e a maggior utilizzo di farmaci innovativi per i quali risulta importante un più attento monitoraggio degli eventi avversi e una maggiore necessità di approfondire il rapporto rischio/beneficio.
Il Bollettino, che ha lo scopo di fornire aggiornamenti sulle più importanti novità in merito alla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica internazionale, viene inviato mensilmente, a mezzo email, a tutti gli operatori sanitari afferenti all'AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco" e pubblicato sul sito istituzionale aziendale.
L'analisi preliminare dei dati relativi al periodo pre e post-avvio delle suddette attività da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza di Catania mostra come il modello organizzativo di informazione e formazione in materia di FV ha consentito di incrementare il numero e la qualità delle segnalazioni di sospette ADR, soprattutto in numerose UU.OO. che non avevano mai segnalato in precedenza.
In futuro, sarà utile valutare gli effetti nel lungo termine di tale attività, anche in termini di consapevolezza degli operatori sanitari sull'uso sicuro e appropriato dei trattamenti prescritti e dei vantaggi per il SSN.

COMMENTI CONCLUSIVI

- L'andamento del reporting di farmacovigilanza della Regione Sicilia nel 2022 ha evidenziato un decremento rispetto all'anno precedente (Δ= - 42,6%), con un tasso di segnalazione pari a 76,6 per 100.000 abitanti. Il decremento osservato è dovuto ad un calo nel numero di soggetti vaccinati per il Covid-19.
- La maggior parte delle segnalazioni siciliane ha riguardato farmaci con un decremento delle segnalazioni relative ai Vaccini Covid-19.
- I farmaci maggiormente imputati nelle segnalazioni siciliane sono stati alcuni biologici immunomodulatori, alcuni antitumorali, e le statine. Tali segnalazioni sono in parte attribuibili a disposizioni regionali relative alla prescrizione e dispensazione e all'esecuzione specifica di progetti di farmacovigilanza attiva riguardanti alcune di queste classi farmacologiche.
- Tra le reazioni avverse maggiormente segnalate nel 2022 vi sono anche svariati casi di riduzione della risposta terapeutica o inefficacia da farmaci biologici. Secondo le attuali disposizioni regolatorie, la mancata efficacia di un farmaco può essere segnalata ai sistemi di farmacovigilanza solo quando associata a reazioni avverse o a peggioramento della condizione clinica del paziente conseguente a tale inefficacia. Nei casi in cui non siano presenti tali condizioni, la segnalazione va inviata esclusivamente al Titolare AIC del farmaco. A tal proposito, l'AIFA ha pubblicato le linee guida sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa relative a mancanza di efficacia, da cui è stato inoltre elaborato il documento regionale "Modalità di gestione delle segnalazioni di mancata efficacia da farmaci e vaccini" (Regione Siciliana Assessorato Della Salute, Prot. 45926 del 19/10/2021). I documenti sono disponibili ai seguenti link:
  https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/Gestione_segnalazioni_Inefficacia_RNF_Maggio_2021.pdf
  https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2021-10/Modalit%C3%A0%20di%20gestione%20delle%20segnalazioni%20di%20mancata%20efficacia%20di%20farmaci%20e%20vaccini.pdf
- Si invitano tutti gli operatori sanitari a fornire dati completi per le segnalazioni inviate ed eventuali informazioni di follow-up, che risultino essenziali per la valutazione dell'imputabilità farmaco-ADR, in modo particolare per quello che riguarda le reazioni avverse gravi o fatali.