

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

La segnalazione spontanea nel 2022 nella Regione Veneto

Il sistema della segnalazione spontanea di reazione avversa a farmaco consente e richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare le sospette reazioni avverse al Responsabile di Farmacovigilanza (RFV) della propria ASL/Azienda ospedaliera di riferimento.

Le segnalazioni raccolte vengono inserite dai RFV nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) che è connessa a EudraVigilance (EV), la banca dati europea di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazione avversa a farmaco coordinata dall'EMA, e a VigiBase, database mondiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), gestito dall'Uppsala Monitoring Centre.

Di seguito viene illustrata la situazione relativa alla segnalazione spontanea nel 2022 sia a livello nazionale sia a livello della Regione Veneto.

Il contesto italiano

Nel corso del 2022 sono state inserite 66.627 segnalazioni in RNF. Dopo il picco registrato nell'anno 2021 dovuto alle schede da vaccini COVID-19, nel 2022 il numero delle segnalazioni nazionali è calato e tornato a valori simili a quelli dell'anno 2019 (**Figura 1**). Il decremento complessivo registrato rispetto all'anno precedente è stato dell'82% e, come detto, è dovuto alla riduzione delle segnalazioni da vaccino. Invece, le segnalazioni da farmaco (n=34.356), diminuite nei precedenti due anni, hanno registrato un incremento pari al 19% rispetto al 2021 anche se, tuttavia, non si è tornati ai numeri pre-pandemia dell'anno 2019.

Le segnalazioni nazionali da vaccino sono state 32.271 (48% sul totale), di cui 21.233 riferite a vaccini COVID-19 (32% delle segnalazioni totali nazionali del 2022). Per le schede da vaccini non COVID-19 (11.038), si è osservato un decremento pari al 39% dopo che nell'anno precedente queste erano aumentate in molte regioni italiane per la partecipazione al progetto VigiFarmacoVax (**Figura 2**). Questo è un progetto multiregionale finanziato con i fondi di farmacovigilanza da AIFA ed è legato alla sorveglianza dei vaccini utilizzati nella popolazione pediatrica nei primi due anni di vita. È stato avviato nel corso del 2021 e si è concluso nel corso del 2022 in mesi differenti nelle regioni aderenti.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

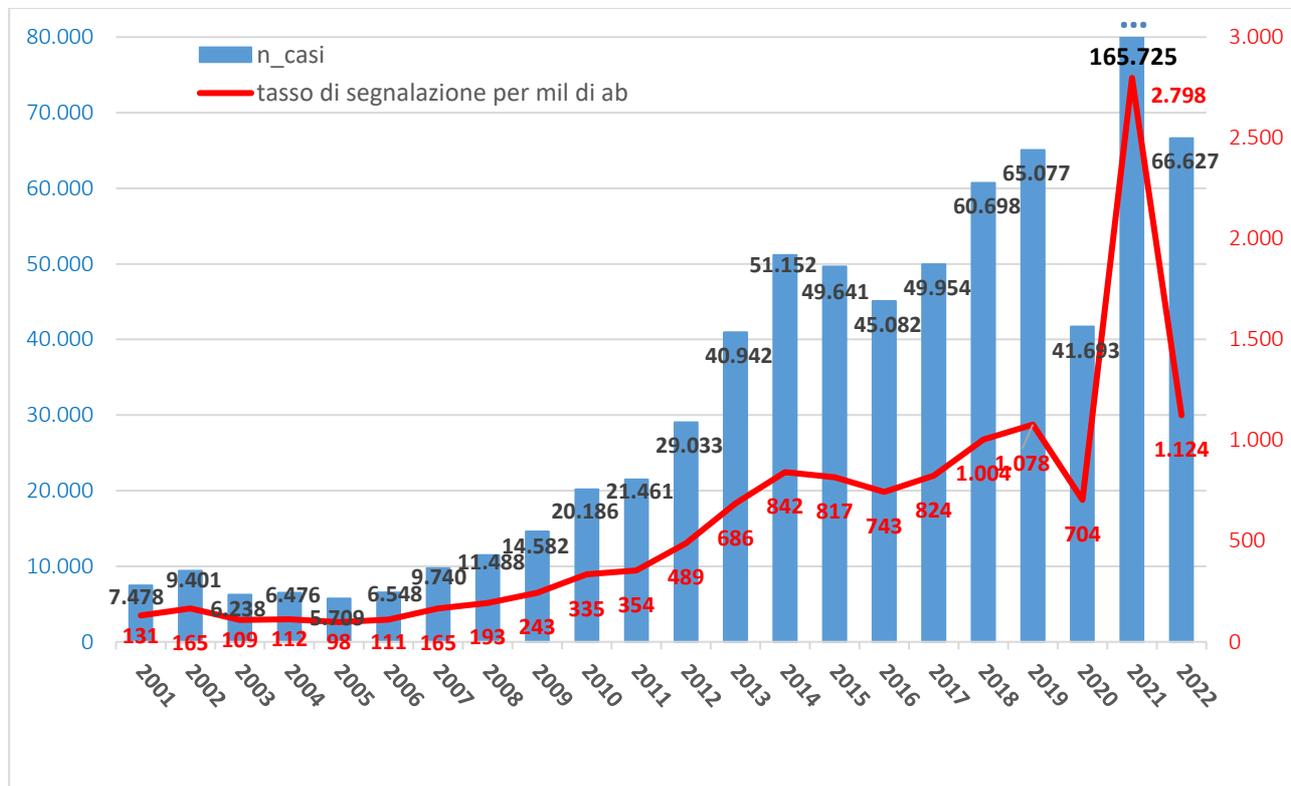


Figura 1. Andamento delle segnalazioni in Italia dal 2001 al 2022 (numero e tasso).

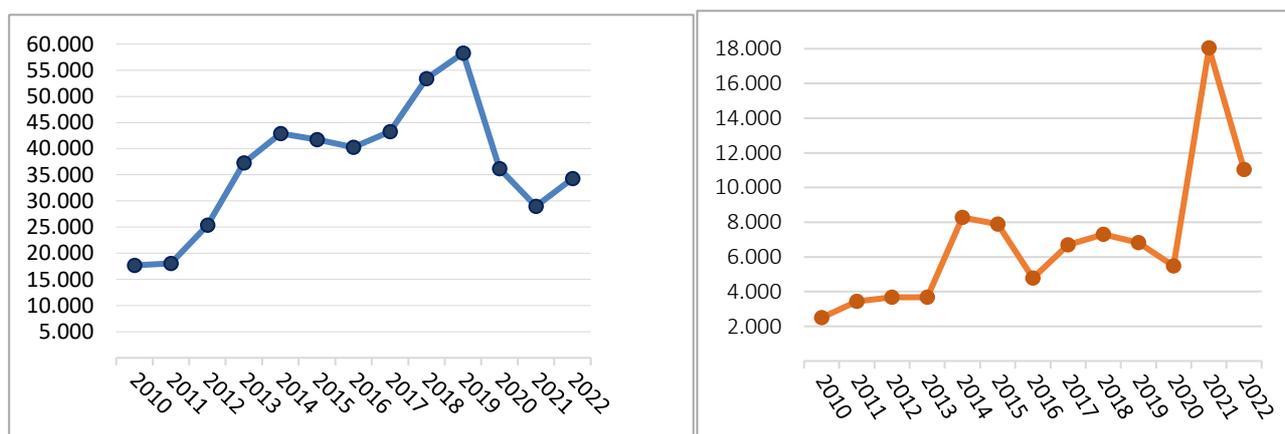


Figura 2. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Italia.

Considerando l'andamento nazionale, si nota che, seppur il decremento delle segnalazioni complessive ci sia stato in tutte le Regioni, la situazione è rimasta comunque diversificata e con realtà differenti. L'analisi va condotta per ogni regione distinguendo il tipo di prodotto: farmaco, vaccino COVID-19 o altri vaccini (**Tabella 1**). In 5.185 segnalazioni la regione del segnalatore non è

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

disponibile perché si tratta di casi inseriti direttamente dalle aziende farmaceutiche in EV e di cui è noto solo il Paese di provenienza del segnalatore e non la specifica regione.

Rapportando il numero delle segnalazioni alla popolazione italiana del 2022, si ottiene un tasso di segnalazione nazionale di 1.124 segnalazioni per milione di abitanti, in calo rispetto al valore di 2.798 registrato nel 2021, anno in cui le segnalazioni da vaccini COVID 19 avevano costituito ben il 72% delle totali italiane.

Le Regioni Lombardia, Campania e Toscana hanno il più alto numero di segnalazioni, la Valle d'Aosta il numero più basso. Se guardiamo al tasso di segnalazione, al primo e terzo posto si sono collocate le regioni Friuli-Venezia Giulia e Piemonte, in cui la percentuale di schede da vaccini, esclusi quelli per COVID-19, è stata elevata e dovuta all'adesione al progetto VigiFarmacoVax. Al secondo posto la regione Toscana con una percentuale elevata di schede da farmaci, schede classificate per il 75% "da studio" provenienti da progetti di FV attiva.

Tabella 1. Segnalazioni in Italia nel 2022 e confronto con il 2021.

Regione	N° segnalazioni	Tasso *	Rango	% Farmaci	% Vaccini Excl. COVID-19	% Vaccini COVID-19	Farmaci Δ% 2021-22	Vaccini Excl. COVID-19 Δ% 2021-22
Abruzzo	549	427	19	27%	20%	53%	-19%	833%
Basilicata	124	226	21	47%	5%	48%	-17%	200%
Calabria	689	367	20	53%	8%	39%	12%	63%
Campania	7.334	1291	5	59%	8%	32%	43%	60%
Emilia-Romagna	5.869	1.320	4	35%	19%	46%	-8%	24%
Friuli-Venezia Giulia	3.304	2.756	1	22%	56%	22%	-5%	-46%
Lazio	2.642	462	16	46%	3%	52%	29%	6%
Liguria	668	442	17	33%	14%	52%	0%	-41%
Lombardia	9.238	927	9	61%	5%	34%	-3%	-53%
Marche	964	642	13	29%	31%	40%	-11%	472%
Molise	153	516	15	39%	16%	45%	-3%	-32%
P.A. Bolzano	385	721	12	12%	6%	82%	21%	-35%
P.A. Trento	544	999	7	26%	3%	71%	21%	-33%
Piemonte	6.445	1.508	3	19%	56%	25%	-13%	-60%
Puglia	3.775	961	8	23%	49%	28%	18%	104%
Sardegna	919	575	14	60%	2%	38%	94%	0%
Sicilia	3.758	776	11	75%	3%	23%	54%	-36%
Toscana	7.138	1.946	2	76%	2%	22%	64%	-27%
Umbria	719	831	10	29%	2%	69%	-16%	-33%
Valle d'Aosta	54	436	18	31%	2%	67%	13%	-75%
Veneto	6.198	1.277	6	50%	8%	42%	72%	-63%
Regione non nota	5.158	-	-	94%	1%	6%	-6%	-49%
TOTALE	66.627	1.124	-	51%	17%	32%	19%	-39%

*Fonte dati: sito Istat <https://demo.istat.it/>

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Le segnalazioni italiane da farmaco hanno rappresentato il 51% del totale e sono aumentate in undici regioni. Per le segnalazioni da vaccini non COVID-19, la situazione è diversificata nelle varie regioni italiane e bisogna tener conto che nel biennio 2021-2022 le Regioni Abruzzo, Calabria, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Marche, Piemonte, Toscana, Campania, Liguria, Molise e Veneto (Regione capofila) hanno aderito al progetto VigiFarmacoVax, ognuna coinvolgendo le Aziende sanitarie e distretti vaccinali in funzione alla disponibilità a partecipare al progetto. Un incremento maggiore si è riscontrato in Abruzzo (+833%) e nelle Marche (+472%), regioni aderenti al progetto sin da subito, in cui però sono stati coinvolti i distretti vaccinali solo nel corso dell'anno 2022, mentre nelle altre regioni partecipanti, l'incremento delle segnalazioni dovuto al progetto era stato osservato già nel 2021.

Ricordiamo che l'AIFA stanziava annualmente un fondo *ad hoc* da destinarsi ad attività di farmacovigilanza attiva (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/fondi-regionali-di-farmacovigilanza>). Nel corso del 2022 ci sono stati progetti di farmacovigilanza multiregionali finanziati con i fondi di AIFA del triennio 2015-2017. Alcuni progetti vanno ad aumentare le segnalazioni di reazioni avverse, o tramite attività di stimolo agli operatori sanitari e cittadini o tramite la raccolta attiva delle segnalazioni effettuata da monitor dedicati, di solito farmacisti. Pertanto alcuni di questi progetti possono avere un certo impatto sull'aumento atteso del numero di segnalazioni, come è stato osservato effettivamente per il progetto VigiFarmacoVax negli anni 2021-2022.

La metà delle segnalazioni italiane è stata inviata dai medici (50%) e quelle da paziente/cittadino sono state il 22%; queste ultime riguardano per la maggior parte schede da vaccini COVID-19.

La campagna vaccinale contro COVID-19, avviata a fine dicembre 2020, ha coinvolto in prima persona i cittadini, che quindi sono stati maggiormente sensibili alla segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse, sperimentate da loro stessi o da loro famigliari/conoscenti sia nel 2021 che nel 2022. Infatti, se si considerano solo le segnalazioni nazionali da vaccini COVID-19, la percentuale di quelle compilate da cittadini è stata ancora più elevata e pari al 55% delle totali dell'anno in esame. Per contro, escludendo le schede relative ai soli vaccini COVID-19, le segnalazioni da medico sono state il 60%, valore di poco inferiore rispetto a quello dell'anno precedente.

La forza di un sistema di segnalazione spontanea sta nel mantenere nel tempo uno stabile ed alto tasso di segnalazione, con un alto numero di operatori coinvolti. La **figura 3** mostra il numero di segnalatori, operatori sanitari o cittadini che hanno inviato almeno una segnalazione in Italia dal 2010, escludendo le schede provenienti da EV. Negli anni si è potuto osservare una crescita nel numero di segnalatori fino al 2020, anno in cui c'è stato un forte calo contestuale alla diminuzione delle segnalazioni ascrivibile all'emergenza sanitaria legata al COVID-19. Poi nell'anno 2021 il forte aumento del numero dei segnalatori è stato dovuto alla campagna vaccinale contro COVID-19 che ha interessato quasi tutta la popolazione ed indirettamente ha portato un maggior coinvolgimento soprattutto di pazienti/cittadini nel sistema della segnalazione spontanea. Nel 2022 il numero dei segnalatori coinvolti nel sistema, si è ridotto rispetto il picco eccezionale dell'anno precedente e sta tornando ai valori pre-pandemia.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

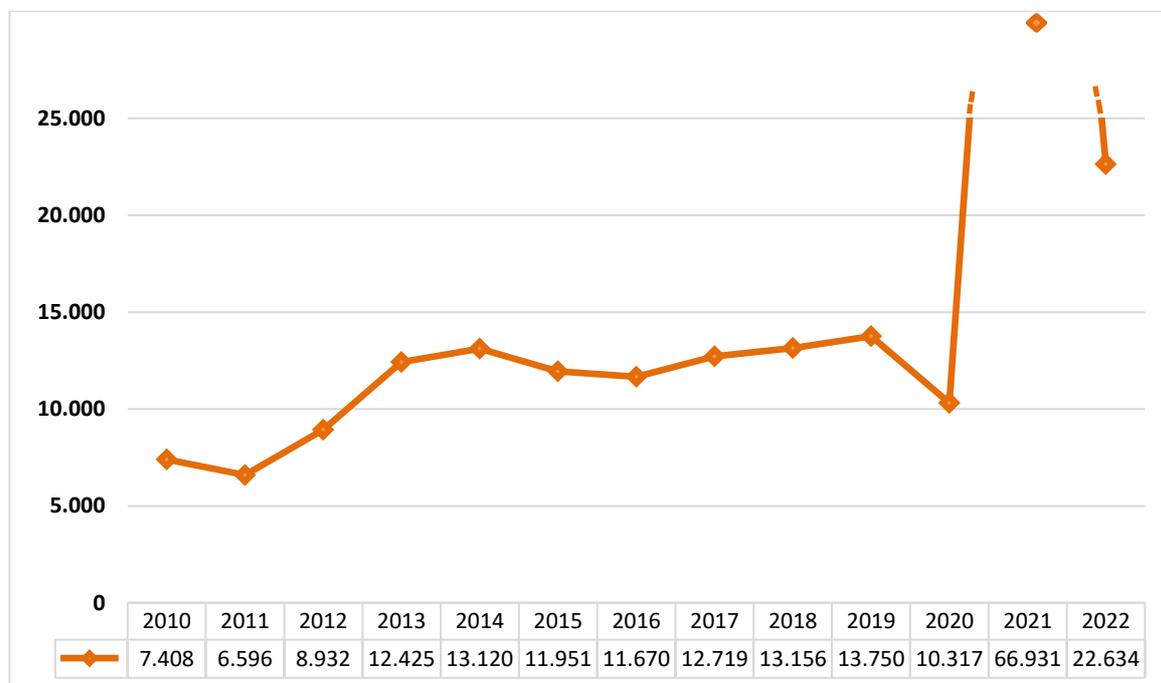


Figura 3. Numero di segnalatori in Italia dal 2010 (escludendo schede provenienti da EV).

Nel corso del 2022 per il sistema di segnalazione spontanea italiano c'è stato un importante cambiamento. Infatti, a partire dal 30 giugno è diventato obbligatorio un nuovo formato standard internazionale per la segnalazione di sospette reazioni avverse. Pertanto dal 20 giugno 2022 è operativa la nuova RNF e l'AIFA ha modificato il formato delle schede di segnalazione tramite il quale i dati vengono raccolti. Il precedente sistema di segnalazione on-line (VigiFarmaco) è stato dismesso l'8 giugno 2022 e per segnalare una reazione avversa è possibile ricorrere alla nuova modalità on-line accessibile direttamente dal portale AIFA o utilizzare le nuove schede per operatore sanitario e paziente/cittadino.

Negli ultimi anni la modalità elettronica della segnalazione è diventata prevalente rispetto la compilazione della scheda cartacea in quanto il sistema risulta più agevole per il segnalatore.

Le segnalazioni riferite ai vaccini saranno oggetto di un rapporto dedicato, sia a livello nazionale che regionale. Ci concentriamo quindi da qui in avanti sulle segnalazioni associate ai farmaci (34.356 segnalazioni nazionali nel 2022).

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni: la maggior parte di esse viene da operatori sanitari, solo l'8% proviene direttamente dai pazienti (**Figura 4**). Tra gli operatori sanitari, i medici sono la maggior parte e si tratta principalmente di medici ospedalieri, poco rappresentati i medici di medicina generale e i pediatri. Gli altri operatori sanitari includono quasi esclusivamente gli

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

infermieri. Per quanto riguarda i farmacisti (16,9%) va sottolineato che questi includono i monitor che nei progetti di farmacovigilanza attiva raccolgono attivamente le segnalazioni nei reparti ospedalieri, ma anche quelli in servizio presso le farmacie ospedaliere e quelli che collaborano con i RFV nelle attività di farmacovigilanza, questo spiega l'alta percentuale.

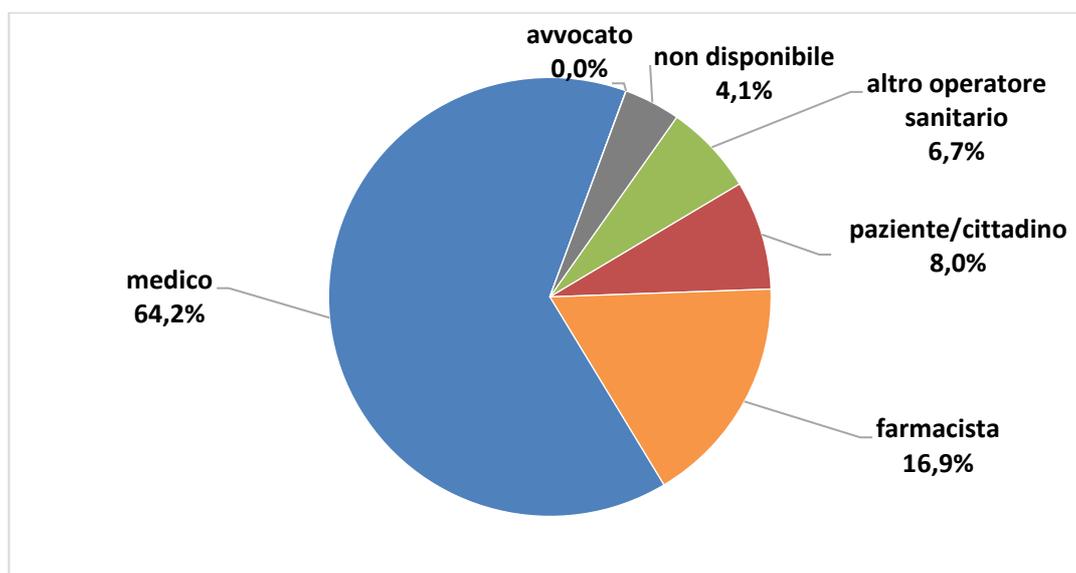


Figura 4. Provenienza delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2022.

In Italia il 38% delle segnalazioni è stato riportato come grave, in genere per la presenza di una condizione clinicamente rilevante o per la presenza o il prolungamento dell'ospedalizzazione. I casi riportanti il decesso del paziente sono stati 440 e di questi 180 provengono da EudraVigilance (**Tabella 2**).

Tabella 2. Gravità delle segnalazioni da farmaci in Italia nel 2022.

Gravità	N°	%
Non disponibile	10	0,0%
Non grave	21.180	61,6%
Grave	13.166	38,3%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	7.171	20,9%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	4.877	14,2%
<i>pericolo di vita</i>	555	1,6%
<i>decesso</i>	440	1,3%
<i>invalidità grave o permanente</i>	113	0,3%
<i>anomalie congenite/deficit del neonato</i>	10	0,0%
Totale	34.356	100,0%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tra i principi attivi maggiormente riportati nelle schede con reazioni ad esito fatale ci sono pembrolizumab e venetoclax utilizzati come antineoplastici; apixaban collegato ad eventi di tipo emorragico ed altri antitrombotici (dabigatran, warfarin). Tra i farmaci con il maggior numero di casi ad esito fatale ci sono stati altri farmaci antineoplastici, come tagraxofusp, ciloleucel, axitinib, lenalidomide e nivolumab. Ci sono stato casi con farmaco sospetto desametasone relativi a pazienti oncologici e le schede riportavano altri farmaci antineoplastici come sospetti.

La **tabella 3** mostra i primi 20 principi attivi segnalati (vaccini esclusi) in Italia nel 2022.

I farmaci più segnalati sono stati quelli con un più elevato profilo di rischio come gli oncologici o gli anticoagulanti. Per questi farmaci la percentuale di segnalazioni gravi è stata più elevata della media e di farmaci come gli antibiotici, anche perché sono stati segnalati soprattutto da medici ospedalieri, che hanno riportato spesso come conseguenza della reazione avversa un prolungamento dell'ospedalizzazione.

Come nel 2021, il farmaco più segnalato è stato paclitaxel. Tra gli anticoagulanti il warfarin è stato anche nel 2022 più segnalato rispetto ai singoli anticoagulanti diretti come l'apixaban, il dabigatran, il rivaroxaban o edoxaban. Inoltre tra i farmaci più segnalati a livello nazionale ci sono stati due antivirali orali utilizzati per il trattamento della malattia da COVID-19, cioè l'associazione nirmatrelvir/ritonavir e molnupinavir. Per questi due farmaci la percentuale di schede gravi è stata tuttavia molto bassa, inferiore al 10%. Tra gli anticorpi monoclonali con maggior numero di segnalazioni troviamo pembrolizumab e trastuzumab, entrambi utilizzati in ambito oncologico, e dupilumab, approvato per il trattamento della dermatite atopica

Tabella 3. Primi 20 farmaci segnalati in Italia nel 2022 (vaccini esclusi).

Principio attivo	N° casi	% gravi
PACLITAXEL	1.024	31%
ADALIMUMAB	963	12%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	875	41%
ACIDO ACETILSALICILICO	861	65%
WARFARIN	796	59%
NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PF-07321332/RITONAVIR)	664	8%
PEMBROLIZUMAB	530	54%
CARBOPLATINO	510	51%
DUPILUMAB	475	12%
IBUPROFENE	468	42%
APIXABAN	462	63%
OXALIPLATINO	434	41%
DABIGATRAN	433	87%
RIVAROXABAN	387	57%
MOLNUPIRAVIR	386	9%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Principio attivo	N° casi	% gravi
CLOPIDOGREL	373	52%
EDOXABAN	362	63%
ETANERCEPT	350	11%
INFLIXIMAB	341	25%
TRASTUZUMAB	337	24%

La segnalazione spontanea in Veneto

Nel corso del 2022 sono arrivate in Veneto 6.198 segnalazioni di sospette reazioni avverse, che corrispondono ad un tasso di segnalazione di 1.277 segnalazioni per milione di abitanti. La nostra Regione nel 2022 si è collocata al sesto posto in Italia con un tasso complessivo leggermente superiore al valore medio nazionale (1.124 segnalazioni/milioni di abitanti).

La **figura 5** mostra il numero di segnalazioni in Veneto dal 2012.

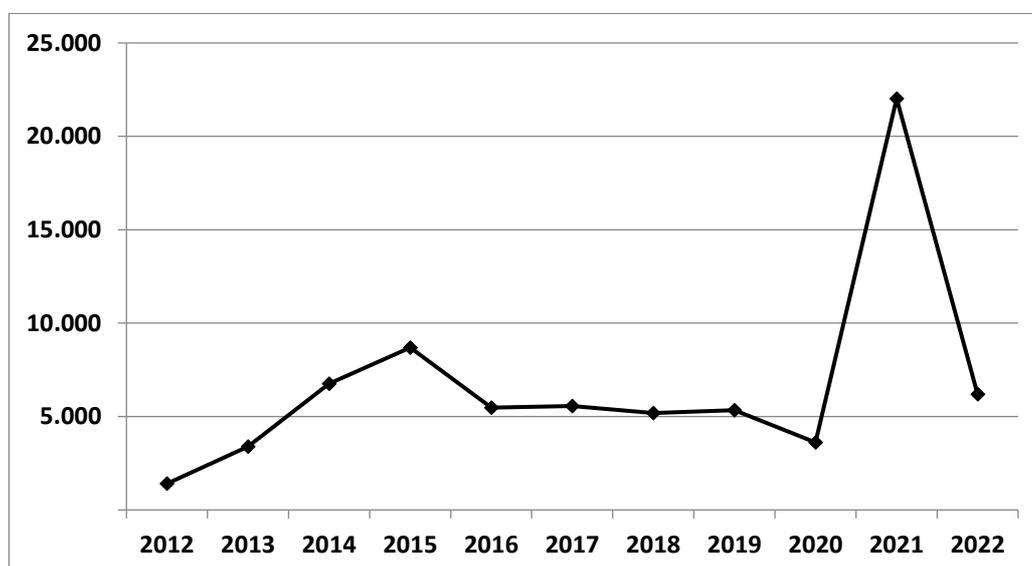


Figura 5. Numero di segnalazioni in Veneto dal 2012.

L'incremento complessivo tra il 2014 e il 2015 è legato a un progetto di sorveglianza attiva che riguardava i vaccini. Negli anni 2016-2017-2018 -2019, il numero di segnalazioni è stato abbastanza stabile, mentre nel 2020 c'è stato decremento, dovuto all'emergenza sanitaria legata al COVID-19.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Nel 2022, dopo il picco registrato nell'anno precedente dovuto alle schede da vaccini COVID-19, il numero delle segnalazioni è calato, tornando ai valori dell'anno 2019 (pre-pandemia COVID-19) in un contesto però differente. Infatti, bisogna distinguere tra schede da farmaci, vaccini per COVID-19 e altri vaccini. La Regione Veneto sale al terzo posto nel 2022 se si considera solo il tasso di segnalazione per i farmaci, pur in assenza di progetti di farmacovigilanza attiva ad ampio impatto sul numero di segnalazioni. Le segnalazioni da vaccino sono state 3.105, di cui 2.585 da vaccini anti COVID-19 e 520 da altri vaccini.

La **figura 6** mostra la situazione in Veneto separata per farmaci e vaccini, esclusi quelli per COVID-19.

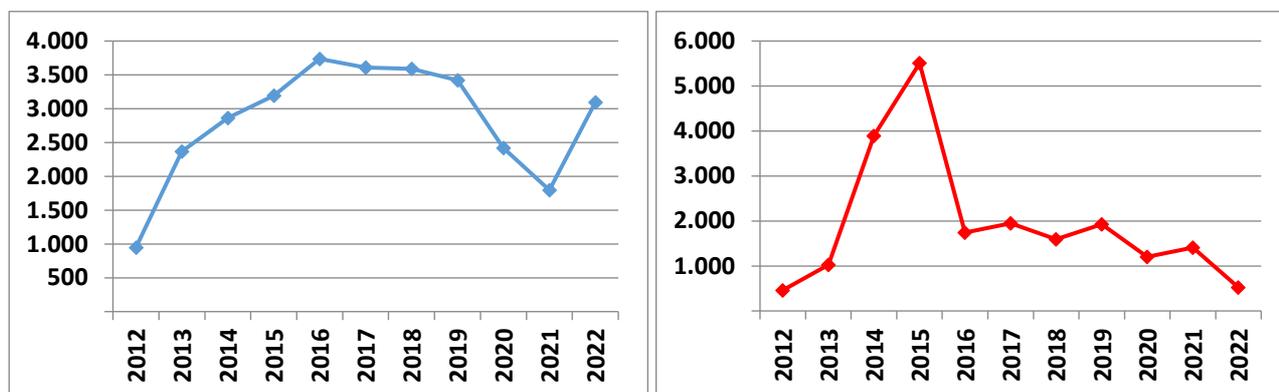


Figura 6. Andamento delle segnalazioni da farmaci (a sinistra) e vaccini, esclusi quelli per COVID-19 (a destra) in Veneto.

Nel 2022 le segnalazioni da farmaci, dopo il calo nel 2021, sono aumentate del 72% ma nonostante ciò, non sono stati ancora raggiunti i valori degli anni pre-pandemia. Per i vaccini (esclusi quelli per COVID-19), la situazione è più complessa. Il progetto VigiFarmacoVax ha avuto in Veneto un impatto limitato per il coinvolgimento di un solo distretto vaccinale e, inoltre, l'introduzione della nuova RNF ha reso difficoltoso il trasferimento automatico delle segnalazioni dall'anagrafe vaccinale regionale SIAVr (Sistema Informativo di Anagrafe Vaccinale Regionale) alla Rete AIFA.

La **tabella 4** mostra la situazione della segnalazione nel 2022 nelle diverse strutture sanitarie del Veneto. Vengono riportati in tabella, oltre al numero delle segnalazioni, il tasso (segnalazioni per milione di abitanti), la percentuale delle segnalazioni da farmaco, la percentuale delle segnalazioni da vaccini (esclusi quelli per COVID-19), la percentuale delle segnalazioni da vaccini COVID-19 e la differenza percentuale rispetto al 2021 delle segnalazioni da farmaco e da vaccini (COVID-19 esclusi). La **tabella 5** mostra la suddivisione delle segnalazioni del 2022 per provenienza.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 4. Numero di segnalazioni nelle diverse strutture sanitarie del Veneto nel 2022.

Struttura	N° segnalazioni	Abitanti \$	Tasso	% Farmaci	% Vaccini Excl. COVID-19	% Vaccini COVID-19	Δ% 2021-22 Farmaci	Δ% 2021-22 Vaccini Excl. COVID-19
ULSS 1 Dolomiti	167	199.599	837	45%	10%	46%	188%	-27%
ULSS 2 Marca Trevigiana	710	878.070	809	44%	8%	48%	111%	-56%
ULSS 3 Serenissima	495	616.323	803	38%	14%	48%	175%	-58%
ULSS 4 Veneto Orientale	180	226.619	794	41%	13%	46%	356%	-8%
ULSS 5 Polesana	246	232.061	1060	37%	4%	59%	43%	22%
ULSS 6 Euganea	976	927.111	1053	41%	12%	48%	46%	-58%
ULSS 7 Pedemontana	316	361.979	873	37%	28%	36%	-10%	-75%
ULSS 8 Berica	428	488.400	876	40%	6%	54%	-6%	-34%
ULSS 9 Scaligera	1.225	922.291	1328	25%	9%	66%	82%	-72%
AO di Padova	358	-	-	93%	1%	6%	78%	-75%
AOU di Verona	531	-	-	92%	1%	7%	30%	20%
IRCCS-Ist.Oncol. Veneto	252	-	-	100%	0%	0%	226%	-
IRCCS Sacro Cuore Negrar	159	-	-	94%	0%	6%	329%	-
Non disponibile	155	-	-	91%	1%	8%	200%	0%
TOTALE	6.198	4.852.453	1.277	50%	8%	42%	72%	-63%

\$Fonte dati: Regione del Veneto

Tabella 5. Provenienza delle segnalazioni in Veneto nel 2022.

Fonte	N°	%
Medico	2.511	41%
Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	1.928	31%
Farmacista	883	14%
Altro operatore sanitario	875	14%
Avvocato	1	0%
Totale	6.198	100%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto
Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

A commento di questi dati è possibile fare le seguenti considerazioni:

- Come precedentemente ricordato, dopo un andamento del tasso di segnalazione stabile per circa 4 anni (2016-2019) l'emergenza sanitaria da COVID-19 ha influenzato notevolmente l'andamento della segnalazione spontanea, in Veneto, come in Italia. C'è stato un notevole calo delle segnalazioni nel 2020, mentre nel 2021 con la campagna vaccinale anti-COVID 19, si è osservato un notevole incremento, dovuto alle schede da vaccini, in particolare quelli usati per COVID-19. Bisogna quindi distinguere le schede in base al prodotto sospetto, quindi quelle da farmaci, da vaccini per COVID-19 e da altri vaccini. Infatti, considerando solo le segnalazioni regionali da farmaco, c'è stato un incremento del 72%, dopo che negli anni 2020-2021 si era pressoché dimezzato il numero delle segnalazioni da farmaco. Nel 2022, il Veneto ha circa il 9% delle segnalazioni italiane da farmaci, nel 2021 questo valore era del 6%.

- Le segnalazioni da vaccini, escludendo quelli utilizzati per COVID-19, hanno invece registrato un calo e sono diminuite del 63% a livello regionale, anche se il calo è più o meno evidente nelle varie strutture sanitarie del Veneto. Come detto in precedenza, la modifica della situazione è essenzialmente dovuta ad una temporanea difficoltà del trasferimento delle segnalazioni dal SIAVr. La Regione è da sempre molto attiva nella sorveglianza degli eventi avversi da vaccino. Il CRFV del Veneto collabora sin dalla sua istituzione nei primi anni '90 con il Programma Regionale di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli Eventi Avversi a Vaccinazione "Canale Verde", diretto dalla dr.ssa Zanoni nell'AOUI Verona. Il Canale Verde pubblica ogni anno, in collaborazione con il CRFV, un rapporto dedicato alla sorveglianza dei vaccini nella Regione.

La web-app VigiCOVID creata per la segnalazione di eventi avversi ai vaccini per il COVID-19 in Regione Veneto è rimasta attiva anche nel 2022 ed è stata aggiornata subito alla nuova RNF. VigiCOVID è uno strumento che permette di raccogliere segnalazioni di migliore qualità e meglio gestibili, assicurando una proficua sorveglianza dei vaccini per COVID-19. Va ricordato che la digitalizzazione migliora la qualità dei dati di segnalazione raccolti e riduce il carico di lavoro per i RFV e per coloro che devono gestire le schede di segnalazione.

- La maggior parte delle segnalazioni regionali del 2022 proviene da medici (41%). Al netto delle schede da vaccino COVID-19, il loro contributo al sistema della segnalazione spontanea in Veneto è aumentato (56%), ma è stato comunque inferiore rispetto a quello registrato nell'anno 2021 (65%).

A fronte di questo, escludendo sempre le schede da vaccino COVID-19, si è registrato un maggior contributo da parte dei farmacisti (22%) dovuto a vari aspetti. Tra questi il maggior coinvolgimento dei farmacisti territoriali grazie al progetto VigiRete e la presenza di collaboratori dei RFV che si sono interfacciati con le farmacie ospedaliere e i servizi di Distribuzione Diretta, o con particolari reparti ospedalieri, per favorire la raccolta delle segnalazioni da farmaci.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

In Veneto circa il 31% delle schede provengono da pazienti/cittadini, ma se si escludono le schede da vaccino COVID-19 il loro contributo regionale si riduce ed è stato pari al 7%, in linea con l'anno precedente.

La percentuale di segnalazioni totali da "Altro operatore sanitario", categoria che comprende principalmente infermieri e assistenti sanitari dei distretti vaccinali e infermieri ospedalieri, è stata pari al 14% e più bassa rispetto all'anno 2021 (28%). Questo è stato contestuale al calo delle segnalazioni da vaccini diversi da quelli anti-COVID 19 che provenivano principalmente dai distretti.

- Il Veneto, anche nell'anno 2022 si conferma una delle regioni italiane con il più alto numero di segnalatori che hanno compilato almeno una scheda. Questo dato conferma quanto il buon numero di segnalazioni regionali non sia influenzato tanto dalla presenza di progetti di farmacovigilanza attiva in cui un monitor segnalatore compila le schede, ma dalla sensibilizzazione di operatori sanitari e cittadini nei confronti del sistema della segnalazione spontanea. La **figura 7** mostra il numero di segnalatori in Veneto dal 2010, l'andamento è simile a quello visto a livello nazionale (figura 3). In Veneto negli anni si è osservata una crescita nel numero di segnalatori che è arrivato a 2.000 nel 2019. Il contesto dell'emergenza sanitaria dovuta al COVID-19 (pandemia e vaccinazioni) ha portato ad un calo dei segnalatori nel 2020 e ad una loro notevole crescita nel 2021. Nell'anno 2022 i segnalatori sono diminuiti rispetto all'anno precedente, mentendosi comunque ad un valore più alto rispetto agli anni pre-pandemia.

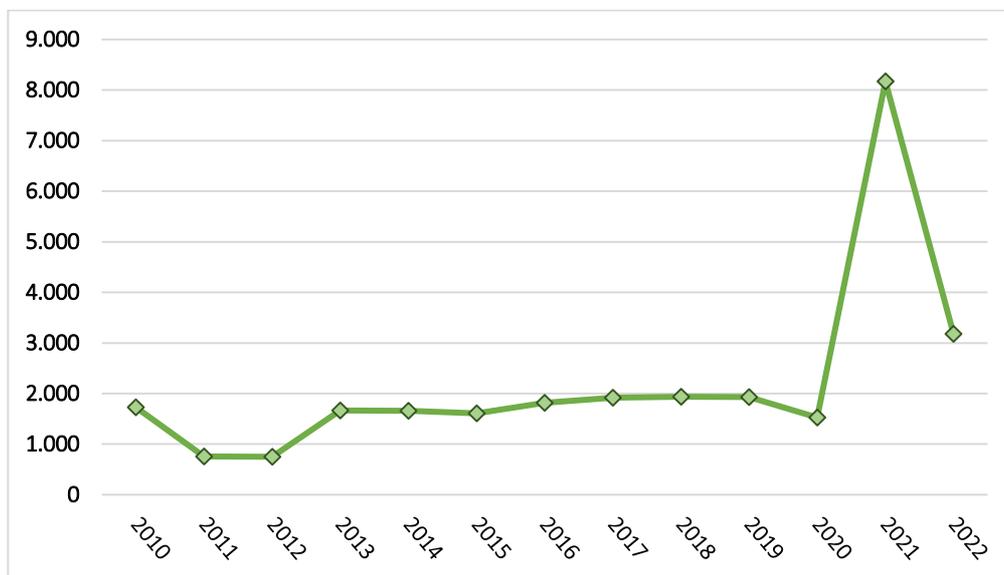


Figura 7. Numero di segnalatori in Veneto dal 2010 (escludendo schede provenienti da EV).

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Le segnalazioni riferite ai vaccini saranno oggetto di un rapporto specifico curato dal Canale Verde, in collaborazione con il CRFV del Veneto (<https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>).

Vengono, quindi, di seguito analizzate nello specifico le sole segnalazioni riferite ai farmaci. Le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci in Veneto nel 2022 sono state 3.093, di cui 758 (24,5%) gravi. La **tabella 6** riporta il dettaglio della gravità.

Tabella 6. Gravità delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2022.

Gravità	N°	%
Non grave	2.335	75,5%
Grave	758	24,5%
<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	342	11,1%
<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	304	9,8%
<i>pericolo di vita</i>	86	2,8%
<i>decesso</i>	21	0,7%
<i>invalidità grave o permanente</i>	5	0,2%
Totale	3.093	100,0%

Complessivamente la percentuale di segnalazioni gravi è stata inferiore al dato nazionale (24,5% vs 38,3%). Il motivo è legato principalmente alla presenza in Italia di molti progetti di farmacovigilanza che si svolgono negli ospedali, rivolti spesso alla sorveglianza attiva di specifiche classi di farmaci (es. anticoagulanti o antitumorali). In questo contesto i monitor sono verosimilmente più concentrati alla segnalazione di eventi gravi.

Nella maggior parte dei casi, si è trattato di reazioni che sono stati ritenute gravi dal segnalatore perché indice di una situazione clinica importante (11,1%) o che hanno provocato o prolungato l'ospedalizzazione (9,8%). Considerando gli ultimi 5 anni, la percentuale di schede gravi è stata pressoché costante e non si sono rilevati picchi riferiti a una particolare situazione; i decessi sono stati in media 23 all'anno, nel 2022 sono stati 21. I pazienti oggetto di tali segnalazioni sono quasi tutti anziani (18/21), l'età media è di 75 anni e nella prevalenza dei casi sono presenti in terapia molti farmaci. In 6 casi i pazienti erano in trattamento con farmaci per malattia oncologica e altri sei casi sono riferiti a emorragie e/o sviluppo di ematomi in corso di terapia anticoagulante.

La **tabella 7** riporta l'esito delle reazioni segnalate. Nella maggior parte dei casi la situazione si è completamente risolta senza sequele per il paziente (54,8%) e in molti altri c'è stato un miglioramento.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 7. Esito delle segnalazioni da farmaco in Veneto nel 2022.

Esito	N°	%
risoluzione completa adr	1.694	54,8%
miglioramento	683	22,1%
non ancora guarito	329	10,6%
non disponibile	317	10,2%
risoluzione con postumi	49	1,6%
decesso	21	0,7%
Totale	3.093	100,0%

Va ricordato che l'esito riportato in tabella è quello descritto dal segnalatore al momento dell'invio della segnalazione. Questo spiega l'alta percentuale di schede con esito "non disponibile" o "non ancora guarito". Per tutte le segnalazioni gravi il Centro Regionale, in collaborazione con il RFV effettua un *follow-up* dei casi cercando di ottenere informazioni precise sull'esito delle reazioni segnalate. Infatti, tra le 317 segnalazioni con esito non disponibile, solo 10 si riferiscono a casi gravi.

La **tabella 8** mostra la suddivisione delle reazioni segnalate sulla base dell'apparato coinvolto (System Organ Class – SOC nella classificazione MedDRA).

Le reazioni cutanee sono state, anche quest'anno, quelle maggiormente segnalate. Quasi il 35% delle segnalazioni, infatti, riportava almeno una reazione cutanea. Dopo le cutanee le reazioni più segnalate si riferiscono alle patologie gastrointestinali, patologie generali e relative alla sede di somministrazione e patologie del sistema nervoso.

Tabella 8. Suddivisione delle reazioni segnalate per i farmaci in Veneto nel 2022 sulla base dell'apparato coinvolto (SOC MedDRA).

System Organ Class	N°	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1074	34,7%
Patologie gastrointestinali	795	25,7%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	548	17,7%
Patologie del sistema nervoso	436	14,1%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	240	7,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	184	5,9%
Patologie vascolari	169	5,5%
Esami diagnostici	166	5,4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	139	4,5%
Disturbi psichiatrici	115	3,7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	110	3,6%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

System Organ Class	N°	%
Patologie cardiache	99	3,2%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	98	3,2%
Infezioni ed infestazioni	93	3,0%
Patologie dell'occhio	90	2,9%
Disturbi del sistema immunitario	81	2,6%
Patologie renali e urinarie	65	2,1%
Patologie epatobiliari	63	2,0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	62	2,0%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	31	1,0%
Patologie endocrine	24	0,8%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	17	0,5%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	16	0,5%
Problemi di prodotto	12	0,4%
Procedure mediche e chirurgiche	7	0,2%
Circostanze sociali	1	0,0%

NB: Schede con più reazioni appartenenti allo stesso SOC sono state contate singolarmente

In Veneto le classi terapeutiche maggiormente segnalate sono simili a quelle mostrate a livello nazionale, cioè quelle degli antibiotici/antivirali, seguiti dai farmaci oncologici, dai farmaci del sistema nervoso e dagli anticoagulanti/antiaggreganti. Circa un quinto delle segnalazioni in Veneto è associato ad antibatterici/antivirali, percentuale più alta rispetto al dato nazionale (24,7% vs 13,0%). La percentuale di reazioni gravi per questi farmaci è stata più bassa (17,3%) rispetto la media regionale di 24,8% calcolata considerando tutte le classi. Complessivamente la percentuale di reazioni gravi è minore in Veneto per tutte le classi terapeutiche, ad eccezione di quella relativa ai farmaci dermatologici (N=22 in Veneto).

Le segnalazioni da anticoagulanti/antiaggreganti e da farmaci cardiovascolari hanno valori percentuali rispettivamente di 8,0 e 6,6.

La **tabella 9** (messa alla fine del documento) elenca i farmaci con almeno 10 segnalazioni in Veneto nel 2022, con la percentuale di segnalazioni gravi. Il farmaco più segnalato, è stata la combinazione nirmatrelvir/ritonavir indicata per il trattamento della malattia COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. Si tratta di un medicinale recentemente (gennaio 2022 in Italia), pertanto c'è stata una maggiore attenzione nel riportare le sospette reazioni avverse osservate. La percentuale di reazioni gravi è stata però bassissima (3,85%).

Tra gli antivirali utilizzati per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati per COVID-19 e ad alto rischio di malattia grave, ci sono state segnalazioni anche per molnupiravir.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tra i farmaci maggiormente segnalati ci sono stati gli antitumorali capecitabina, oxaliplatino, paclitaxel, infliximab. Il numero di segnalazioni da capecitabina, più alto rispetto gli anni precedenti, è dovuto ad un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva a cui ha aderito la Regione Veneto. L'obiettivo primario del progetto è stato quello di realizzare un programma di oncovigilanza basato sulla rilevazione delle reazioni avverse nella popolazione di pazienti affetti da tumore del colon-retto, della mammella e del distretto testa-collo, in trattamento con fluoropirimidine (5-fluorouracile, capecitabina, tegafur), irinotecano o tamoxifene.

L'amoxicillina in associazione con l'acido clavulanico, che era stato il farmaco più segnalato in Veneto nel precedente anno, è stato il terzo più segnalato nel 2022 per la Regione Veneto. Tra gli antibiotici, ci sono state segnalazioni anche per piperacillina in associazione con tazobactam, per vancomicina, per amoxicillina (non in associazione) e poi per le cefalosporine (ceftriaxone, cefazolina) e per i fluorochinoloni (levofloxacina e ciprofloxacina).

Come riportato nel rapporto Osmed 2021 pubblicato da AIFA, in Italia negli ultimi anni si è assistito a una costante diminuzione del consumo di antibiotici e nel 2021 questa riduzione è stata più contenuta rispetto l'anno precedente. Il Veneto è stata tuttavia la Regione dove questa riduzione di consumo è stata maggiore che in altre Regioni.

Tra i farmaci maggiormente segnalati, quelli con la percentuale più alta di reazioni gravi sono stati l'amiodarone, gli anticoagulanti edoxaban, enoxaparina, enoxaparina e l'allopurinolo.

Conclusioni

La segnalazione spontanea nel 2022 pur risentendo degli strascichi della campagna vaccinale contro COVID-19, è in ripresa e vede un ritorno a valori simili a quelli dell'anno 2019. In particolare le segnalazioni nazionali da farmaco, che negli anni 2020-2021 si erano drasticamente ridotte, sono tornate ai valori pre-pandemia. Anche in Veneto c'è stato un incremento delle segnalazioni da farmaco, ma non si è ancora tornati ai valori degli anni fino 2019.

Tuttavia la nostra Regione si è collocata al secondo posto se si considera l'incremento delle schede da farmaco regionali rispetto all'anno 2021.

La nuova RNF dell'AIFA e il nuovo formato standard internazionale per raccogliere i dati sulle reazioni avverse sono entrati in funzione in tutta Italia a giugno 2022. In Veneto ci si è attivati per promuovere l'uso dei nuovi strumenti di segnalazione previsti da AIFA e per permettere il collegamento dell'anagrafe vaccinale SIAVr e della web-app VigiCOVID alla nuova RNF. Questi ultimi strumenti negli anni passati hanno permesso di raccogliere segnalazioni di migliore qualità e meglio gestibili da parte dei RLFV nella regione Veneto. Inoltre strumenti come VigiCOVID possono favorire una maggiore coinvolgimento dei pazienti/cittadini nella segnalazione spontanea.

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Tabella 9. Elenco dei farmaci segnalati (almeno 5 segnalazioni) come sospetti in Veneto nel 2022.

Farmaco radice	Numero casi	% gravi
NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PF-07321332/RITONAVIR)	182	3,85%
CAPECITABINA	166	24,70%
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	125	21,60%
OXALIPLATINO	76	19,74%
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM	63	17,46%
MOLNUPIRAVIR	59	11,86%
IBUPROFENE	59	22,03%
PACLITAXEL	53	22,64%
VANCOMICINA	48	29,17%
INFLIXIMAB	39	17,95%
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	38	5,26%
EDOXABAN	37	54,05%
AMOXICILLINA	36	8,33%
NUSINERSEN	34	2,94%
AMIODARONE	34	70,59%
CEFTRIAXONE	33	15,15%
VEDOLIZUMAB	33	15,15%
ENOXAPARINA	33	51,52%
IODIXANOLO	30	0,00%
LEVOFLOXACINA	30	23,33%
KETOPROFENE	29	13,79%
APIXABAN	29	55,17%
IOEXOLO	28	21,43%
CITISINA	25	0,00%
CEFAZOLINA	25	24,00%
CIPROFLOXACINA	25	32,00%
ATORVASTATINA	24	16,67%
GADOBUTROLO	24	16,67%
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	24	37,50%
ALLOPURINOLO	24	54,17%
ADALIMUMAB	23	21,74%
CARBOPLATINO	22	36,36%
RIVAROXABAN	22	45,45%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Farmaco radice	Numero casi	% gravi
SOTROVIMAB	21	19,05%
GEMCITABINA	21	57,14%
METFORMINA	20	30,00%
RAMIPRIL	19	5,26%
IOPROMIDE	19	10,53%
CLARITROMICINA	19	21,05%
PARACETAMOLO	19	36,84%
WARFARIN	19	89,47%
ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR	18	0,00%
PEMBROLIZUMAB	18	61,11%
IVACAFITOR	17	0,00%
ACIDO GADOTERICICO	17	5,88%
LENALIDOMIDE	17	23,53%
ACIDO ACETILSALICILICO	17	52,94%
NIVOLUMAB	17	82,35%
ABEMACICLIB	15	13,33%
DICLOFENAC	15	13,33%
IOBITRIDOLO	15	26,67%
TICAGRELOR	15	33,33%
RITUXIMAB	15	40,00%
AZITROMICINA	14	7,14%
MEROPENEM	14	7,14%
ETORICOXIB	14	35,71%
DOCETAXEL	13	7,69%
DULAGLUTIDE	13	15,38%
TIAMAZOLO (METIMAZOLO)	13	15,38%
IDROXICARBAMIDE	13	38,46%
DABIGATRAN	13	53,85%
CLOPIDOGREL	13	61,54%
OCRELIZUMAB	12	41,67%
LINEZOLID	12	75,00%
LANSOPRAZOLO	11	18,18%
NINTEDANIB	11	18,18%
CLINDAMICINA	11	27,27%
DUPILUMAB	11	27,27%

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Deliberazione della Giunta Regionale n. 954 del 14/07/2020

Responsabile: prof. Ugo Moretti

Farmaco radice	Numero casi	% gravi
FLECAINIDE	11	45,45%
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB	10	0,00%
RIVASTIGMINA	10	0,00%
AMLODIPINA	10	10,00%
ROSUVASTATINA	10	10,00%
TERIPARATIDE	10	30,00%
TRASTUZUMAB	10	30,00%
BEVACIZUMAB	10	50,00%
BROLUCIZUMAB	10	70,00%

Verona, 30 giugno 2023

Il Responsabile del Centro Regionale di FV del Veneto
Prof. Ugo Moretti