

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA DELLA REGIONE UMBRIA

**Farmacosorveglianza:
la segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci e
vaccini in Umbria nel 2025**

A cura di:

*Giampaolo Bucaneve**
*Rosalba Elisabetta Rocchi**
*Mariangela Rossi**

* Centro Regionale di Farmacovigilanza-Regione Umbria

Fonte dei dati:
- Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA

Sommario

Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2025	4
Fonte delle segnalazioni	8
Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età	10
Gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR)	13
Esito delle segnalazioni	16
Follow-up delle segnalazioni	18
Reazioni avverse (ADR)	21
Farmaci	23
Farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo	27
Vaccini	30
Conclusioni	36
<i>Bibliografia</i>	38

Farmacosorveglianza: la segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini in Umbria nel 2025

Andamento ed analisi delle segnalazioni in Umbria nell'anno 2025

Di seguito sono riportati i dati relativi alle segnalazioni di Reazioni Avverse da Farmaci e Vaccini (generalmente indicate come ADR) avvenute nel corso dell'anno 2025 nella regione Umbria. Come per gli anni passati, per permettere una corretta lettura di Figure e Tabelle, bisogna ricordare che a partire dal Novembre 2018, sono stati apportati alcuni cambiamenti nella modalità di segnalazione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). In particolare, per le Aziende Farmaceutiche è stato definito l'obbligo di inserire le sospette ADR di cui vengono a conoscenza e riguardanti uno o più dei loro prodotti, direttamente nella banca dati europea, Eudravigilance (EV) senza l'intermediazione del Sistema Nazionale di Farmacovigilanza. Questo fatto spiega perché nelle Tabelle e Figure di questo documento compaia, per alcune segnalazioni, l'intestazione "Eudravigilance" (EV).

Nel corso del 2025, in Umbria, sono state effettuate **470** segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR - Adverse Drug Reactions), con una riduzione rispetto al 2024 del 5,8% (470 vs. 499).

In realtà le segnalazioni inserite direttamente dalle Aziende Sanitarie nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2025 sono aumentate del 7% rispetto al 2024 (**379 vs 354**), mentre sono diminuite le segnalazioni provenienti da Eudravigilance (91 vs 145; - 37%) di pertinenza delle Aziende Farmaceutiche (vedi **Tabella 1 e Tabella 2**).

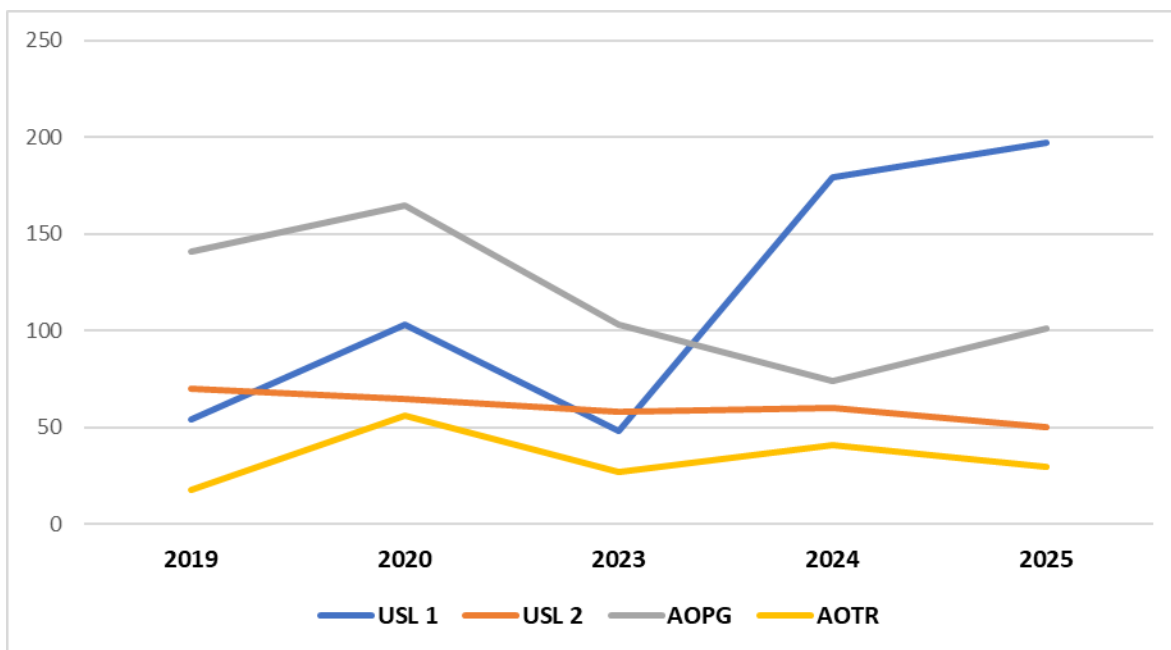
Tabella 1. Numero di segnalazioni suddivise per Azienda Sanitaria/istituzione che ha inserito le ADR nella RNF. Anni 2019-2025

STRUTTURA SANITARIA	n.° ADR 2019	n.° ADR 2020	n.° ADR 2021	n.° ADR 2022	n.° ADR 2023	n.° ADR 2024	N° ADR 2025
AIFA	0	0	7	0	0	0	0
AUSL UMBRIA 1 (USL 1)	54	103	1002	188	48	179	197
AUSL UMBRIA 2 (USL 2)	70	65	493	125	58	60	50
AZIENDA OSPEDALIERA PERUGIA (AOPG)	141	165	558	330	103	74	101
AZIENDA OSPEDALIERA TERNI (AOTR)	18	56	516	51	27	41	30
Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)	0	0	108	0	7	0	1
Eudravigilance (EV)	26	14	85	27	101	145	91
<u>Totale Regione Umbria</u>	309	403	2769	721	337	499	470

Il Centro regionale di Farmacovigilanza (CRFV), quando necessario, ha il compito di sostituire il Responsabile di Farmacovigilanza aziendale e quindi di inserire per suo conto le segnalazioni. Nel corso del 2025 è stata inserita una sola segnalazione per conto dalla USL Umbria 2.

Nella **Figura 1** viene rappresentato l'andamento delle segnalazioni dal 2019 al 2025. Al fine di avere un confronto nel tempo adeguato, sono stati esclusi il 2021 ed il 2022, anni in cui la campagna vaccinale anti COVID-19 ha determinato un numero di segnalazioni elevatissimo, che non rappresenta l'andamento reale delle segnalazioni regionali. Dal 2019 al 2025, l'Azienda Ospedaliera di Perugia ha ridotto progressivamente il numero delle segnalazioni ma nel 2025 ha di nuovo aumentato l'attività, mentre la USL Umbria 1 mantiene il "primato" di Azienda con il maggior numero di segnalazioni. L'Azienda Ospedaliera di Terni e la USL Umbria 2 continuano a mantenere un numero di segnalazioni contenuto negli anni.

Figura 1. Andamento segnalazioni per Azienda: confronto 2019-2025



Facendo una valutazione diretta per ogni Azienda tra 2024 e 2025, vediamo che l'incremento della segnalazione in Azienda Ospedaliera di Perugia sia del 36%, mentre quello della USL Umbria 1 del 10%. Di segno negativo sono le percentuali di variazione per le Aziende USL Umbria 2 e Ospedaliera di Terni (-16% e -27% rispettivamente).

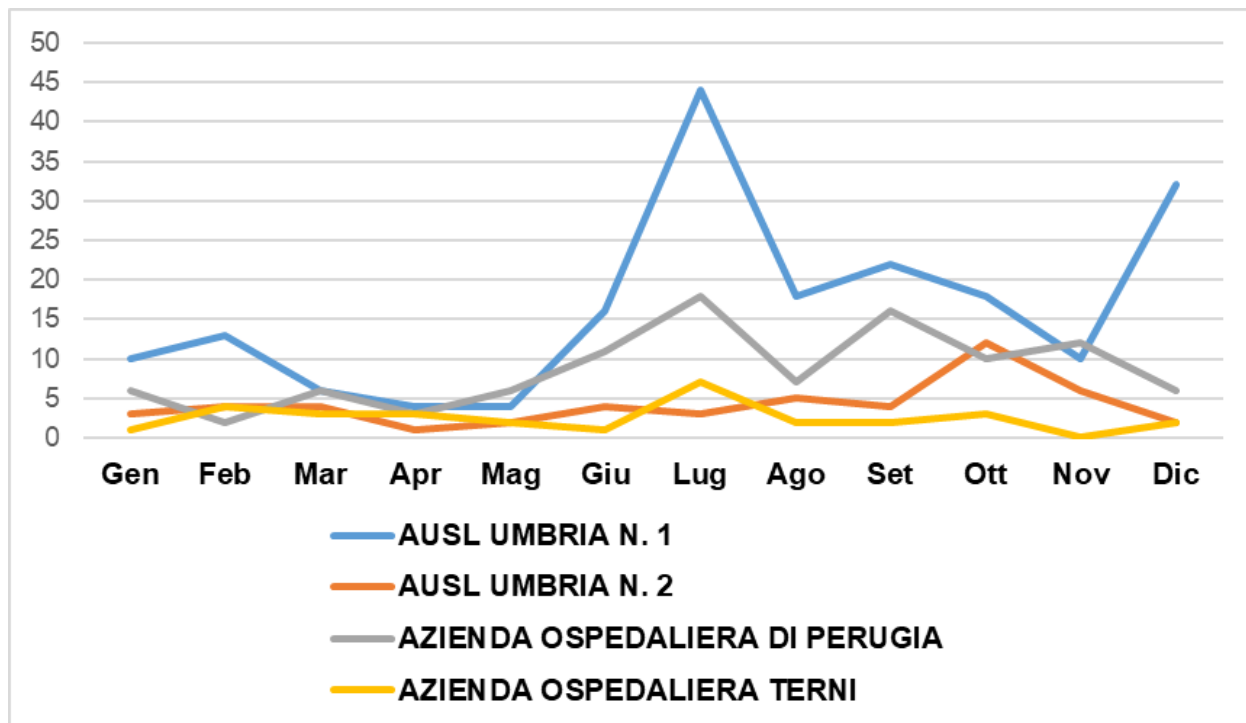
Tabella 2. Variazione in percentuale del numero delle segnalazioni nel corso del 2025 rispetto al 2024 riferita a ciascuna Azienda sanitaria.

Azienda Sanitaria	Numero ADR 2024	Numero ADR 2025	Δ% 2025 vs 2024
A. USL Umbria 1	179	197	+10%
A. USL Umbria 2	60	50	-16%
Az. Ospedaliera Perugia	74	101	+36%
Az. Ospedaliera Terni	41	30	-27%
CRFV	0	1	+100%
Totale regione Umbria	354	379	+7%

Nella **Figura 2** viene rappresentato l'andamento mensile delle segnalazioni inserite in RNF per le diverse aziende. L'Azienda USL Umbria 1, struttura con il maggior numero di segnalazioni in assoluto, evidenzia una spiccata variabilità stagionale, con un picco massimo nel mese di luglio (44 segnalazioni) e un secondo incremento, seppur più contenuto, a dicembre (32).

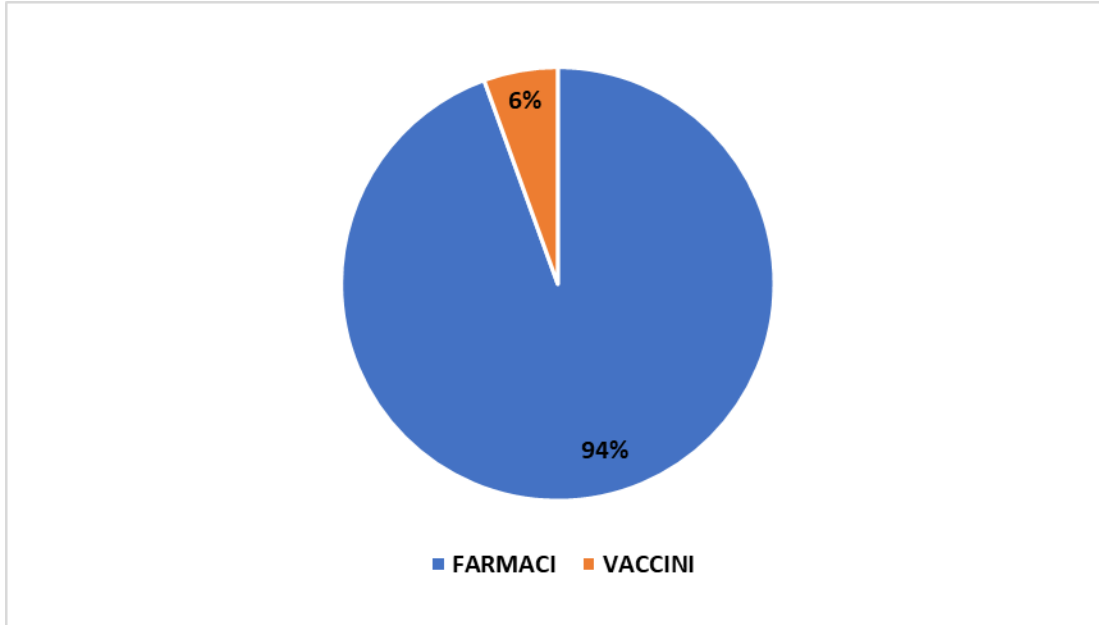
L'Azienda Ospedaliera di Perugia mostra un andamento più costante e numericamente inferiore, con i principali volumi di attività registrati nei mesi di luglio (18) e settembre (16). Per quanto riguarda l'Azienda USL Umbria 2, i dati si mantengono stabili per gran parte dell'anno, fatta eccezione per il mese di ottobre dove si raggiunge il picco di 12 segnalazioni. Infine, l'Azienda Ospedaliera di Terni presenta i valori più bassi, toccando il massimo a luglio (7 segnalazioni) e registrando una totale assenza di inserimenti nel mese di novembre.

Figura 2. Andamento mensile di segnalazioni per ciascuna Azienda. 2025



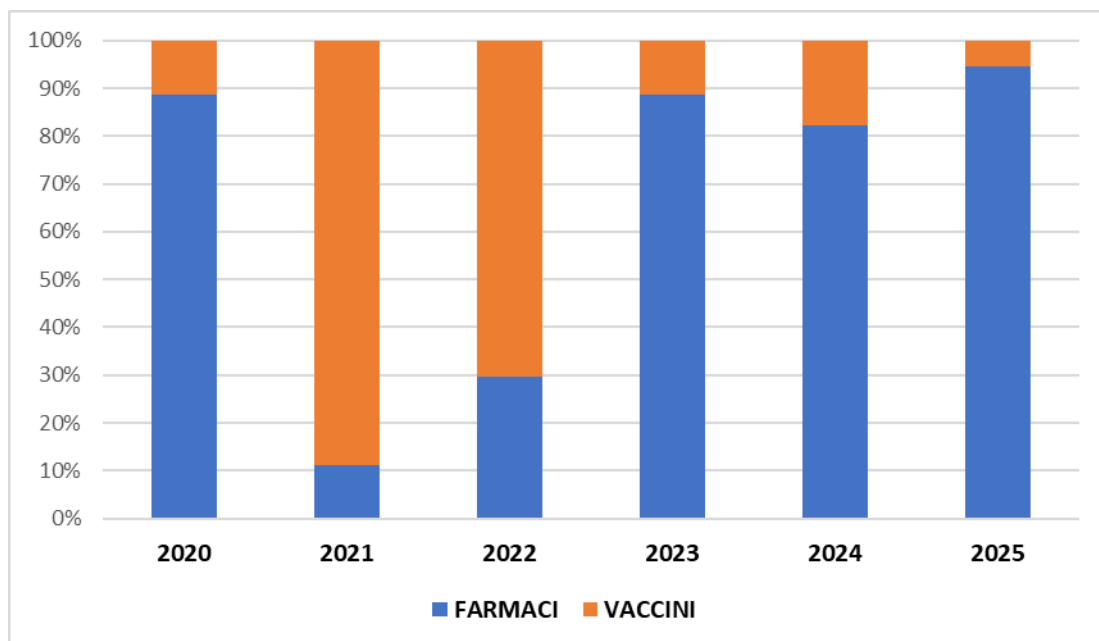
Nella **Figura 3** è rappresentato in percentuale il rapporto tra segnalazioni in cui è sospetto un farmaco e segnalazioni in cui è sospetto un vaccino.

Figura 3. Suddivisione delle segnalazioni tra farmaci e vaccini nel corso del 2025



Anche nel 2025 si conferma una grave tendenza alla sottosegnalazione di reazioni avverse a vaccini, andamento progressivamente negativo dopo l'intensa attività di segnalazione del periodo campagna vaccinale anti COVID-19. (**Figura 4.**)

Figura 4. Confronto in percentuale delle segnalazioni da farmaci e da vaccini dal 2020 al 2025.



La **Tabella 3** distingue le ADR verificatesi effettivamente nel 2025 da quelle insorte in anni precedenti ed inserite comunque nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel corso del 2025 stesso.

Tabella 3. Numero di ADR inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2025 suddivise per data di insorgenza.

Anno di insorgenza delle ADR	ADR inserite nel 2023
2021	1
2022	10
2023	18
2024	59
2025	289
non disponibile	2
TOTALE	379

Fonte delle segnalazioni

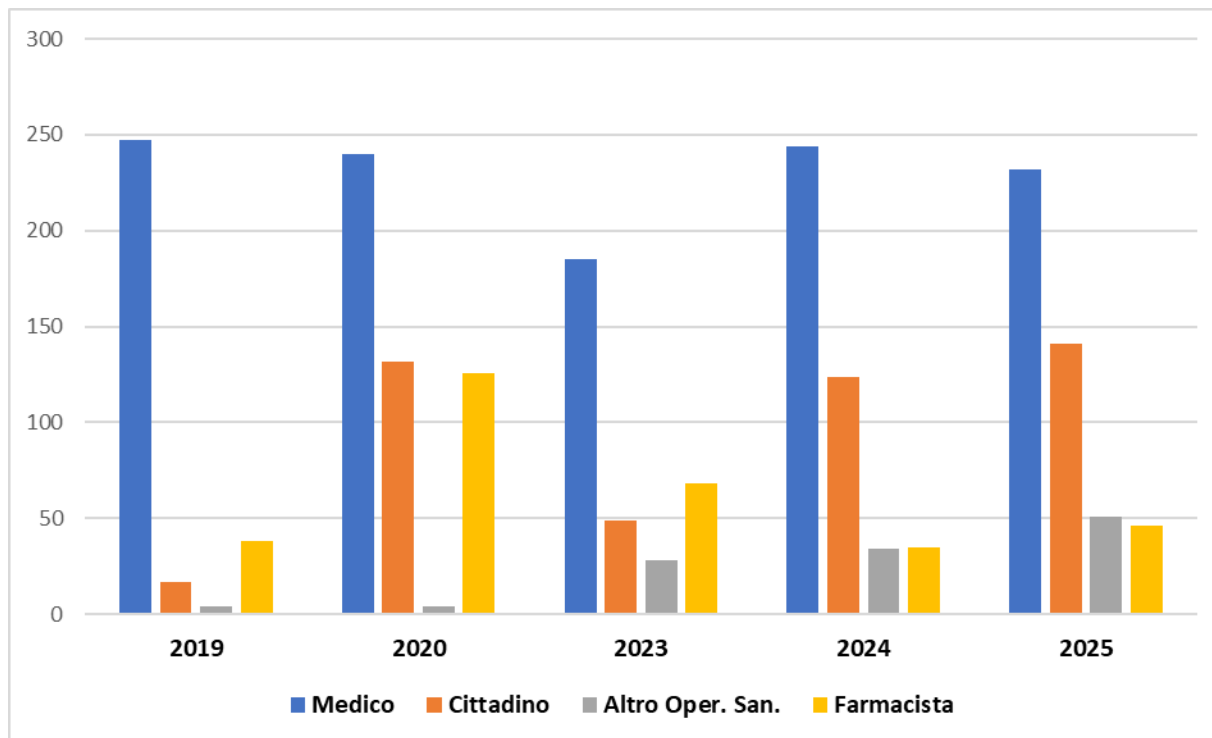
Per quanto riguarda la **tipologia dei segnalatori (Tabella 4 e Figura 5)**, ancora una volta, i Medici rappresentano la fonte di segnalazione principale nella regione Umbria sebbene in maniera abbastanza fluttuante.

Tabella 4. Numero di segnalazioni in Umbria nell' anno 2025 suddivise per qualifica del segnalatore

Fonte	Farmaci e vaccini	Percentuale
MEDICO	232	49%
PAZIENTE/CITTADINO	141	30%
FARMACISTA	46	10%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	32	7%
INFERMIERE	19	4%
TOT	470	100%

Da notare che i "Farmacisti" che segnalano sono quasi esclusivamente quelli appartenenti ad aziende ospedaliere, mentre i farmacisti del territorio sembra non siano molto sensibili alle problematiche della farmacovigilanza. Nella **Figura 5** sono messe a confronto le segnalazioni suddivise per fonte, dal 2019 al 2025, escludendo nel paragone gli anni di intensa segnalazione della campagna vaccinale anti-COVID-19. Da notare che dopo un primo rallentamento della segnalazione da parte del cittadino nel periodo subito successivo alla campagna vaccinale, negli ultimi due anni si sta assistendo ad un progressivo aumento delle segnalazioni da questo gruppo. Il fenomeno è prevalentemente dovuto alla figura del "monitor di farmacovigilanza" che nel territorio e soprattutto alla Distribuzione Diretta dei farmaci ospedalieri facilita la segnalazione da parte del paziente.

Figura 5. Numero ADR suddivise per FONTE principale di segnalazione – Anni 2019-2020-2023-2024-2025



Relativamente ai tassi di segnalazione delle ADR in rapporto al numero di abitanti della regione Umbria (**Tabella 5**), anche per il 2025, il dato raggiunge e supera il valore richiesto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (30 segnalazioni/100.000 abitanti), per avere un sistema di farmacovigilanza efficace essendo pari a **55 ADR/100.000 abitanti**. Il valore rimane superiore al valore soglia dell'OMS anche considerando le sole segnalazioni inserite dalle Aziende Sanitarie ed escludendo quelle provenienti da Eudravigilance (44/100.000 ab), che sono le segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalle Aziende Farmaceutiche, obbligate dalla normativa a riportare qualunque ADR interessante la specialità medicinale da loro prodotta, anche quelle reperite in letteratura (pubblicazioni di studi scientifici) o nel web (forum di cittadini). A livello regionale permane una distribuzione disomogenea delle segnalazioni tale che il raggiungimento del valore soglia viene ottenuto solo in alcune Aziende.

Infatti, individuando geograficamente nell'ambito regionale due aree vaste: **l'Area Umbria Centro Nord** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 1 e l'Azienda Ospedaliera di Perugia) e **l'Area Umbria Centro-Sud** (comprendente l'Azienda Sanitaria Territoriale UsI Umbria 2 e l'Azienda Ospedaliera di Terni), il livello adeguato di segnalazioni rapportate alla densità di popolazione è raggiunto solo dall'area di centro-Sud (**Figura 6 e Tabella 5**).

Figura 6. Distribuzione delle Segnalazioni di ADR nel territorio regionale umbro. Anno 2023



AREA UMBRIA CENTRO NORD:

488.230 Abitanti: **298 segnalazioni**
61 segnalazioni/100.000 abitanti



AREA UMBRIA CENTRO SUD:

363.724 Abitanti: **81 segnalazioni**
22 segnalazioni/100.000 abitanti



Tabella 5. Distribuzione del tasso di segnalazione per 100.000 abitanti nelle aree centro Nord e centro Sud dell'Umbria nel corso del 2025.

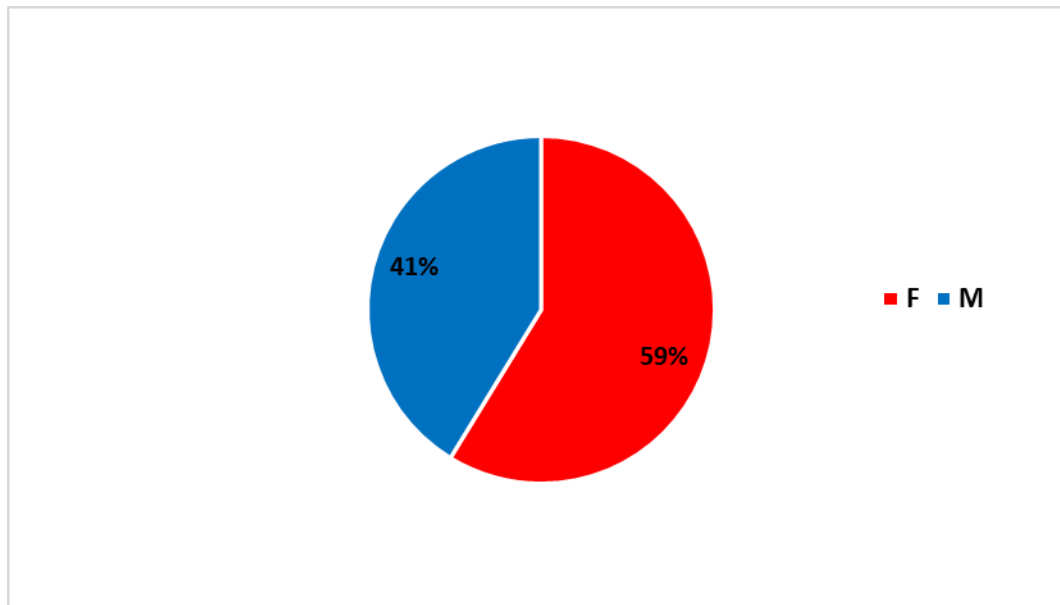
AZIENDA SANITARIA	ADR	Popolazione*	ADR per 100.000ab.
USL UMBRIA 1	197		
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	101		
AREA UMBRIA Centro Nord	298	488.230	61
USL UMBRIA 2	51		
AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA - TERNI	30		
AREA UMBRIA Centro Sud	81	363.724	22
TOTALE (Regione Umbria 2025) incluso EV (91 segnalazioni)	470	851.954	55

(Fonte: *Censimento ISTAT Popolazione residente al 1° Gennaio 2025).

Distribuzione delle segnalazioni per sesso e fascia di età

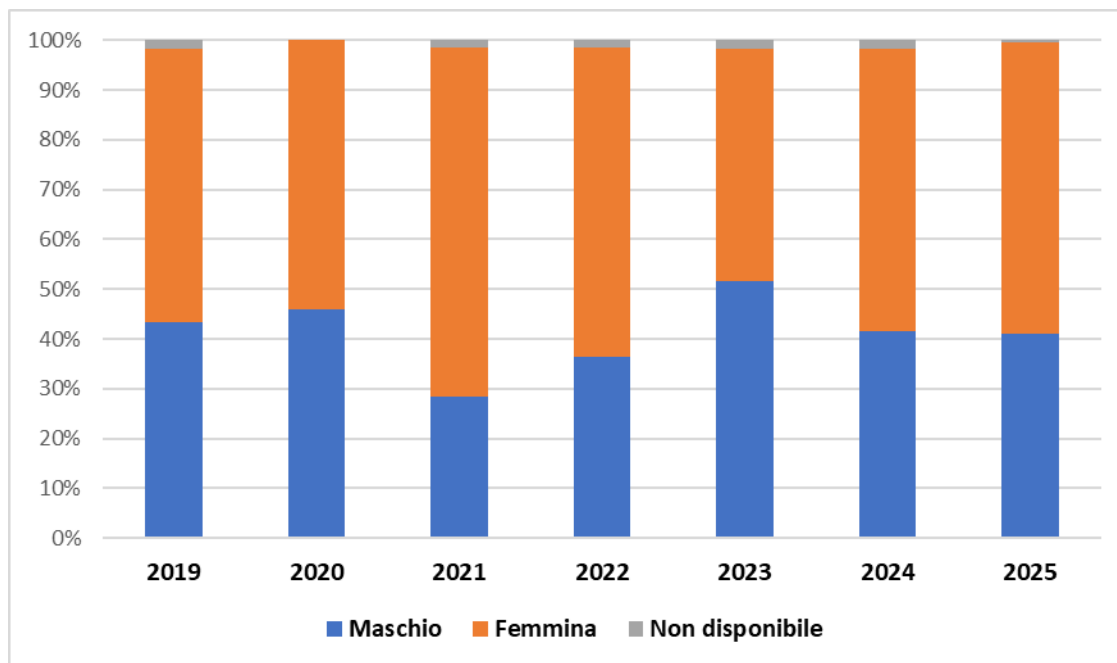
La **Figura 7** illustra l'analisi delle ADR per sesso. Nel corso del 2025, la popolazione maggiormente interessata da sospette reazioni avverse è stata quella femminile, con un rapporto F:M di 1,42. Questo dato indica che, per ogni 100 soggetti maschili, si registrano 142 segnalazioni nel sesso femminile. Tale evidenza è coerente con la letteratura internazionale, che identifica le donne come il gruppo più frequentemente coinvolto nell'insorgenza di reazioni avverse ai farmaci.¹⁻⁷

Figura 7. Segnalazioni di ADR nel 2025 nei due sessi.



L'analisi storica del rapporto di genere evidenzia una marcata fluttuazione: dall'equilibrio relativo del 2019 si è passati alla forte polarizzazione del 2021, anno in cui la componente femminile ha rappresentato oltre il 70% delle segnalazioni totali. Dopo un'anomala inversione di tendenza nel 2023 (unico anno della serie con prevalenza maschile), i dati del biennio 2024-2025 confermano il ripristino del trend classico. Il rapporto F:M di 1,42 registrato nell'ultimo anno attesta una stabilizzazione della sorveglianza, con una partecipazione femminile che si conferma superiore del 42% rispetto a quella maschile, in piena coerenza con i dati nazionali (**Figura 8**).

Figura 8. Numero di segnalazioni suddivise per sesso. Periodo 2019-2025 Umbria



L'analisi della distribuzione per fasce d'età (**Tabella 6**) evidenzia come la farmacovigilanza nel 2025 interessi prevalentemente la popolazione adulta e anziana. Il 49,36% delle segnalazioni riguarda la fascia 18-64 anni, seguita strettamente dai soggetti over 65 (44,89%). Estremamente ridotta appare invece l'incidenza nelle fasce pediatriche e neonatali, che complessivamente non raggiungono il 5% dei casi totali.

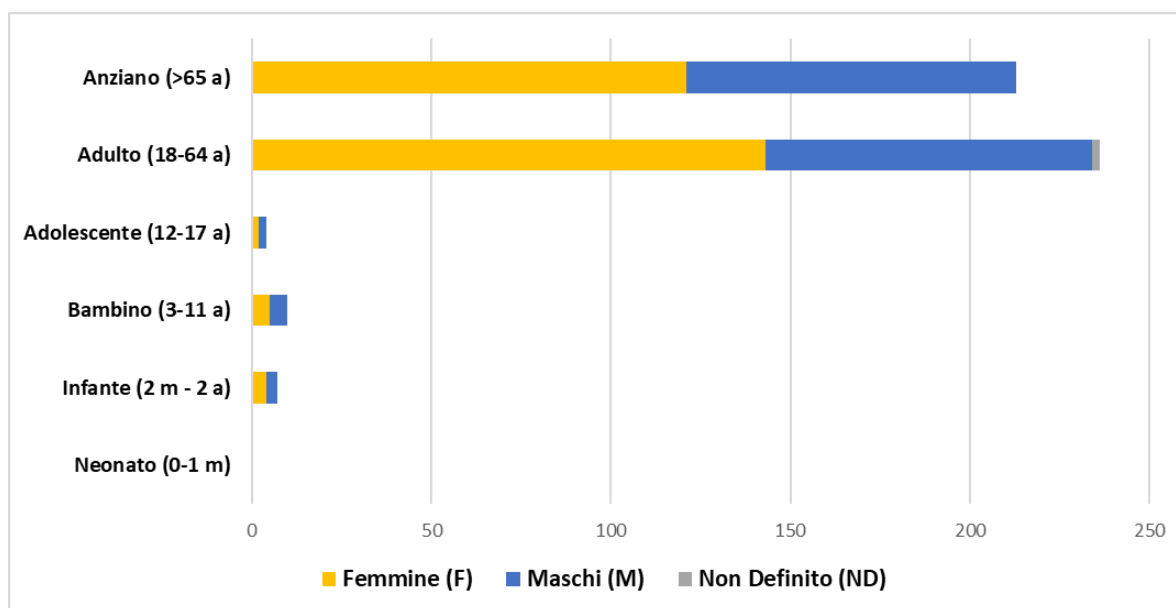
All'interno della popolazione anziana, la maggior parte delle ADR si concentra nei "giovani anziani" (65-74 anni, 52,79%) e nella fascia 75-84 anni (40,10%). Si registra tuttavia una presenza non trascurabile di "grandi anziani", con 14 segnalazioni riguardanti soggetti di età superiore agli 85 anni, inclusa una segnalazione relativa a un paziente ultranovantacinquenne. Tale distribuzione riflette verosimilmente la maggiore esposizione a regimi polifarmacologici tipica della popolazione geriatrica umbra.

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età. Anno 2025

Fascia di Età	Definizione	N. Assoluto	Percentuale (%)
Neonato	0 - 1 mese	0	0,00%
Infante	2 mesi - 2 anni	7	1,49%
Bambino	3 - 11 anni	10	2,13%
Adolescente	12 - 17 anni	4	0,85%
Adulto	18 - 64 anni	232	49,36%
Anziano	≥ 65 anni	211	44,89%
Non Disponibile	-	6	1,28%
TOTALE		470	100,00%

Nella **Figura 9** viene riportato il numero delle segnalazioni distribuite per fascia di età e sesso. La prevalenza femminile è costante in quasi tutte le fasce, ma diventa particolarmente evidente negli Adulti (143 F contro 91 M, con un distacco del 57%). Negli Anziani, invece, il divario si accorcia sensibilmente (121 F contro 92 M, distacco del 31%), suggerendo che nell'età avanzata l'esposizione ai farmaci o la fragilità tendano a uniformarsi maggiormente tra i due sessi.

Figura 8. Distribuzione delle segnalazioni 2025 per fascia d'età e per sesso



Gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR)

A partire dal Giugno 2022 le schede di segnalazione di reazione avversa e, di conseguenza, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, hanno subito dei profondi cambiamenti dovuti all'adeguamento della scheda di segnalazione stessa al formato europeo. Nel nuovo formato europeo (R3) non è più sufficiente una descrizione generale del caso clinico come veniva fatto nel vecchio formato di scheda (R2), ma vanno specificate le singole reazioni avverse (ADR) osservate e per ciascuna di esse vanno indicate la gravità, comprensiva del relativo criterio di classificazione (per esempio: ospedalizzazione, invalidità grave o permanente, altra condizione clinicamente rilevante ecc...), la durata e l'esito. Questa nuova modalità di segnalazione comporta che per alcuni ambiti il conteggio delle frequenze non sia basato sul singolo caso clinico ma sulla singola reazione riportata nella scheda stessa. In generale, il singolo caso e cioè la singola scheda di segnalazione viene considerata GRAVE se all'interno viene riportata anche una sola reazione (ADR) definita come "grave"; invece è considerata NON GRAVE se le ADR riportate nella segnalazione sono tutte "non gravi". Per esempio, una scheda riferisce due reazioni avverse: malessere ed embolia polmonare. È possibile che il termine "malessere" sia indicato come "non grave" mentre "embolia polmonare" come "grave-ospedalizzazione" e "grave-pericolo di vita". Quindi quella stessa

scheda (ovvero il singolo caso clinico) sarà considerata come GRAVE mentre, dal punto di vista delle reazioni, sarà conteggiata come “non grave”, ma anche come “grave-ospedalizzazione” e come “grave-pericolo di vita”.

Questa premessa è necessaria al fine di comprendere le tabelle e le figure che verranno presentate di seguito. Tutti i valori riportati si riferiranno alla singola reazione avversa presente nella scheda e non all’intera scheda di segnalazione. Per i suddetti motivi, i totali molto spesso non coincideranno con la somma delle singole voci riportate nelle rispettive tabelle, dato che una singola scheda di segnalazione può contenere più di una reazione avversa (ADR) e ciascuna reazione può avere una gravità diversa ed un esito diverso.

L’analisi della gravità suddivisa per ente segnalatore (**Tabella 7**) evidenzia un profilo di segnalazione coerente con i diversi setting assistenziali regionali. La maggior parte delle sospette reazioni avverse segnalate nel 2025 risulta “non grave” (73,2% - 344/470), a testimonianza di una rete di farmacovigilanza capace di intercettare e documentare anche eventi lievi o attesi. Come ipotizzabile, si osserva una netta dicotomia tra l’ambito territoriale e quello ospedaliero. Le Aziende Ospedaliere di Perugia e di Terni presentano indici di gravità superiori alla media regionale (rispettivamente 33,7% e 83,3%).

In particolare, per l’Azienda Ospedaliera di Terni, l’elevata percentuale di segnalazioni gravi (83,3%) deve essere letto in combinazione con il basso volume assoluto di segnalazioni inviate (30 schede). Questo fenomeno indica che la scarsità quantitativa della segnalazione va a scapito della varietà clinica: il sistema di segnalazione locale sembra attivarsi prevalentemente dinanzi a reazioni di particolare rilevanza clinica, tralasciando gli eventi di minore entità. Tale approccio, seppur indicativo della gestione di casi complessi, suggerisce la necessità di incentivare una segnalazione più diffusa anche per le ADR non gravi, al fine di ottenere un quadro di farmacovigilanza più completo e rappresentativo.

Al contrario, le Aziende USL Umbria 1 e 2 mostrano una prevalenza di reazioni non gravi (oltre l’80%), riflettendo un’attività di sorveglianza sulle terapie croniche gestite sul territorio. Infine, il tasso di gravità rilevato per il canale Eudravigilance (38,5%) appare condizionato dagli obblighi normativi delle ditte farmaceutiche.

Tabella 7. Distribuzione della gravità delle segnalazioni per Azienda Sanitaria

AZIENDA SANITARIA	GRAVI (N)	NON GRAVI (N)	TOTALE	DECESSI	% schede gravi sul totale
USL UMBRIA 1	24	173	197	0	12,0%
USL UMBRIA 2	8	42	50	1	16,0%
AO PERUGIA	34	67	101	0	33,7%
AO TERNI	25	5	30	1	83,3%
CRFV	0	1	1	0	0,0%
EUDRAVIGILANCE (EV)	35	56	91	3	38,5%
TOTALE REGIONALE	126	344	470	5	26,8%

La **Tabella 8**, rappresenta la distribuzione per criterio di gravità delle singole reazioni avverse. Come già anticipato, è importante notare che il numero totale di reazioni avverse (894) è superiore al numero di segnalazioni (470), in quanto una singola scheda può contenere più reazioni avverse (ad esempio, un paziente che manifesta contemporaneamente febbre, mialgia e orticaria).

Tabella 9. Totale delle reazioni avverse (ADR) 2025 suddivise per criterio di gravità (percentuale sul numero totale delle ADR)

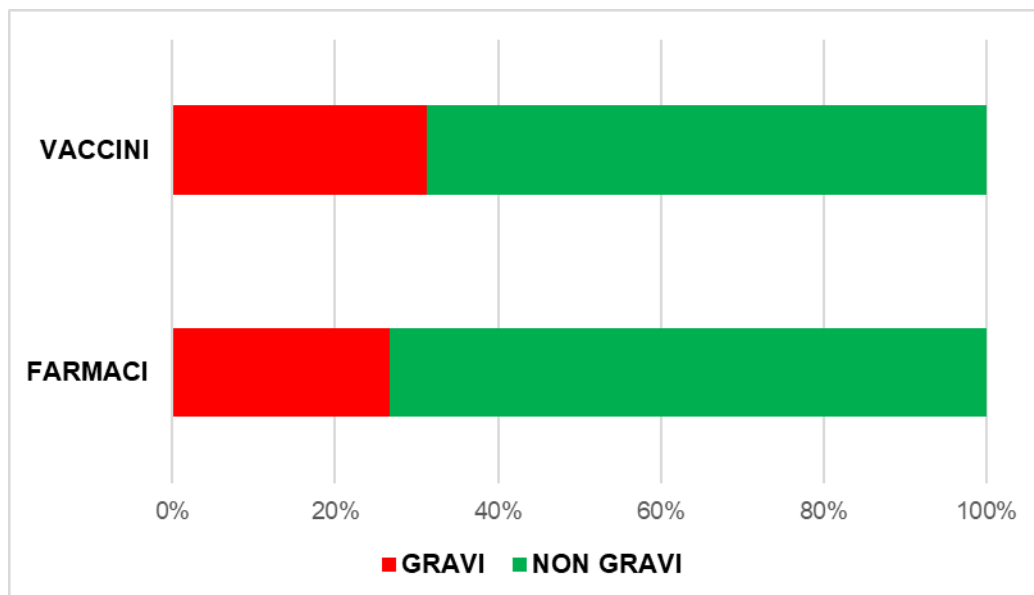
Criterio Gravità	N° ADR	% sul totale delle ADR
NON GRAVE	671	75,06%
GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	92	10,29%
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	117	13,09%
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	3	0,34%
GRAVE - PERICOLO DI VITA	3	0,34%
GRAVE - DECESSO	8*	0,89%
TOTALE reazioni avverse (ADR)	894	100,00%

Per l'attribuzione della gravità si è fatto riferimento sia alla selezione di una delle voci del campo N°7 della scheda unica (morte, pericolo di vita, invalidità grave o permanente, ospedalizzazione, altra condizione clinicamente rilevante), sia alla natura dell'evento avverso che può essere di per sé grave, secondo i criteri stabiliti dall'OMS.

* **Nota:** Le 8 reazioni con esito fatale sono riferibili a un totale di **5 schede di segnalazione (pazienti)**. La discrepanza numerica è dovuta alla presenza di più reazioni concomitanti segnalate per lo stesso paziente (es. arresto cardiaco e insufficienza respiratoria).

Nella **Figura 9** vengono messe a confronto le segnalazioni (ovvero i casi clinici) gravi e non gravi relative a farmaci e vaccini. In valore percentuale sia per farmaci che per i vaccini circa il 30% delle segnalazioni risulta classificata come "grave" (27% delle segnalazioni per farmaci e 31% delle segnalazioni per vaccini)

Figura 9. Rappresentazione grafica (in numero assoluto) dei casi gravi e non gravi relativi a farmaci e vaccini nel 2025 in Umbria.

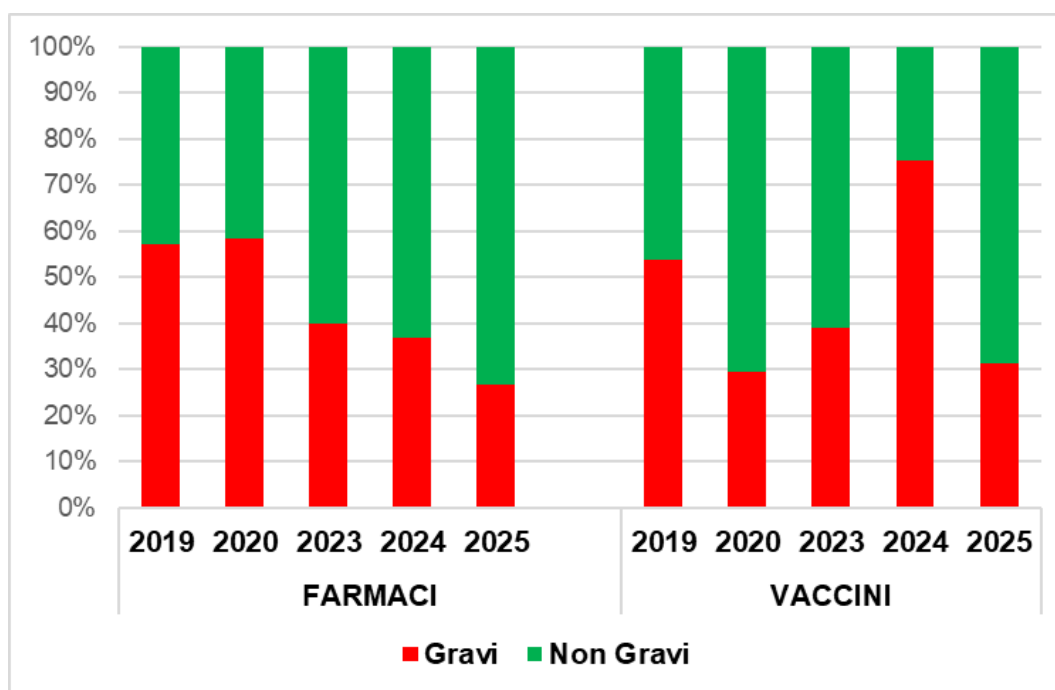


Osservando il trend storico della gravità (**Figura 10**), in cui sono stati omessi gli anni della campagna vaccinale anti COVID-19, emerge un'evidente anomalia nel corso del 2024, anno in cui la percentuale di segnalazioni gravi da vaccino ha raggiunto il 75,3%, un valore quasi triplo rispetto alla media storica regionale.

Tale picco non è riconducibile a un reale mutamento del profilo di sicurezza dei prodotti immunizzanti, bensì a un cluster di segnalazioni (identificato e analizzato in sede di validazione) proveniente da un singolo operatore. Tali schede, riferite a vaccini anti Covid-19, presentavano criteri di gravità non supportati da evidenze cliniche o nessi logico-scientifici documentabili, configurandosi come un fenomeno di sovra-segnalazione impropria.

La validità di questa interpretazione è confermata dai dati del 2025, dove l'indice di gravità dei vaccini (31,2%) è tornato a riallinearsi fisiologicamente a quello dei farmaci, confermando che, in condizioni di segnalazione spontanea ordinaria, i vaccini non presentano un profilo di rischio superiore alla terapia farmacologica convenzionale.

Figura 10. Rappresentazione dei casi Gravi e Non gravi espressi in percentuale sul totale delle segnalazioni per anno. Confronto anni 2019-2020-2023-2024-2025.



Esito delle segnalazioni

A partire da giugno 2022, in linea con la normativa europea, la valutazione dell'esito clinico viene effettuata sulla singola reazione avversa (ADR) e non più sull'intera scheda di segnalazione. Pertanto, i dati riportati nella **Tabella 10** analizzano l'impatto delle singole ADR sulla salute dei pazienti, espresse in valore percentuale sul totale delle 894 reazioni registrate nei 470 casi inseriti nella RNF nel 2025.

Il dato più rilevante è l'elevata percentuale di risoluzione favorevole: oltre il 76% delle reazioni (sommando "risoluzione completa" e "miglioramento") si è risolto o era in fase di netto miglioramento al momento della segnalazione.

Le reazioni classificate come "non ancora guarite" (15,77%) sono in gran parte legate a quadri clinici che richiedono tempi di osservazione prolungati o a terapie croniche dove la remissione dei sintomi è più lenta.

Per quanto riguarda gli esiti più critici, si registra una percentuale molto bassa di risoluzione con postumi (1,23%), c'è da dire a questo proposito che la maggior parte delle volte si tratta di condizioni per niente permanenti o di giudizi dati arbitrariamente da segnalatori che non sono professionisti sanitari. Infine, i decessi cronologicamente correlati con l'assunzione di uno o più farmaci, sono numericamente limitati e riguardano contesti clinici di estrema fragilità. Nel corso del 2025 sono state registrate complessivamente 5 segnalazioni con esito infausto, un dato che rappresenta l'1,06% del totale dei casi regionali (5/470). Risulta tuttavia più significativo analizzare tale occorrenza all'interno della sola casistica classificata come grave, dove l'incidenza delle reazioni con esito fatale si attesta al 3,58%, corrispondente a 8 reazioni specifiche su un totale di 223 reazioni gravi complessive.

Sotto il profilo analitico, è necessario distinguere l'origine di tali flussi: solo due segnalazioni sono state inserite direttamente dalle Aziende Sanitarie regionali e risultano corredate da relazioni cliniche dettagliate che ne permettono una valutazione puntuale. Le restanti tre segnalazioni provengono dalla rete europea Eudravigilance (EV) in adempimento degli obblighi normativi delle Aziende farmaceutiche; tali schede, derivanti rispettivamente da uno studio clinico, dal recupero di un caso in letteratura scientifica e da una segnalazione spontanea, risultano fisiologicamente meno ricche di particolari clinici e sono esterne alla possibilità di intervento diretto o integrazione informativa da parte del sistema regionale.

L'esame complessivo dei casi evidenzia come tali eventi siano occorsi in pazienti caratterizzati da quadri clinici di estrema fragilità, in cui il farmaco rappresentava solo una delle numerose variabili in gioco. Nello specifico, le segnalazioni relative all'ambito oncologico ed ematologico hanno riguardato pazienti con patologie in stadio avanzato, dove eventi quali complicanze infettive opportunistiche (aspergillosi broncopolmonare), fenomeni tromboembolici o la progressione stessa della neoplasia appaiono correlati più all'evoluzione naturale della malattia e allo stato di severa immunosoppressione che a un effetto tossico diretto della terapia. In modo analogo, il decesso di un paziente affetto da morbo di Parkinson in fase avanzata è stato inquadrato dai clinici come un peggioramento delle condizioni generali di salute non correlabile al trattamento farmacologico. Infine, il caso segnalato in ambito di medicina generale ha riguardato una paziente con pluripatologie concomitanti e una complessa storia clinica recente; in assenza di riscontri autoptici o nessi causali diretti, le comorbidità presenti suggeriscono un esito legato a una fragilità multisistemica preesistente.

In conclusione, la valutazione di questi dati conferma che gli esiti fatali registrati nel 2025 non sono indicativi di profili di rischio ignoti o di una mancanza di sicurezza dei medicinali, ma riflettono piuttosto la gestione clinica di popolazioni ad alta criticità per le quali il monitoraggio garantisce comunque la necessaria trasparenza e profondità di analisi.

La percentuale di esiti “non disponibili” (5,93%) riguarda essenzialmente segnalazioni provenienti da Eudravigilance, la cui gestione non ricade sotto la diretta competenza regionale e per le quali non è possibile attivare procedure di follow-up.

Tabella 10. Esito delle reazioni avverse (ADR) 2025

Esito della ADR	Numero ADR	% sul totale delle ADR
Risoluzione completa	561	62,75%
Miglioramento	120	13,42%
Non ancora guarito (Non risolto)	141	15,77%
Risoluzione con postumi	11	1,23%
Decesso	8*	0,90%
Non disponibile	53	5,93%
TOTALE	894	100,00%

*Nota: le 8 reazioni con esito fatale sono riferibili ai 5 casi clinici (pazienti) identificati nel corso dell'anno.

Nella tabella successiva, **Tabella 11**, vengono riportati in valore percentuale rispetto al numero totale delle ADR riportate nelle schede gli esiti delle reazioni avverse segnalate, suddivise per Azienda sanitaria coinvolta.

Tabella 11. Esito delle reazioni avverse segnalate, suddiviso per Azienda; valori espressi in percentuale sul totale delle segnalazioni inserite in RNF da quell'Azienda.

Azienda	Risoluzione completa	Miglioramento	Non ancora guarito	Risoluzione con postumi	Decesso*	Non disponibile
USL Umbria 1	68,23%	11,46%	22,40%	0,52%	0,00%	0,00%
USL Umbria 2	62,62%	9,35%	18,69%	4,67%	2,80%	2,80%
AO Perugia	77,61%	12,44%	9,95%	0,00%	0,00%	0,00%
AO Terni	67,65%	19,12%	11,76%	4,41%	2,94%	0,00%
Eudravigilance	45,53%	5,69%	22,76%	0,00%	4,07%	28,46%
TOTALE REGIONALE	62,75%	13,42%	15,77%	1,23%	0,90%	5,93%

*Nota: Si ricorda che il dato dei decessi espresso in ADR può essere superiore al numero dei casi clinici (pazienti), in quanto un singolo decesso può essere associato a più reazioni avverse concomitanti.

Follow-up delle segnalazioni

Una delle attività svolte dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza è la verifica che, per tutte le segnalazioni raccolte, esista, ove possibile reperirlo, un giudizio di esito della reazione avversa e/o comunque riporti tutte le principali informazioni utili alla valutazione del caso. Questo impegna gli stessi Responsabili ad un “follow-up” di tutte le segnalazioni spontanee per le quali, il segnalatore abbia espresso i seguenti giudizi: “miglioramento”, “non ancora guarito” o “esito non disponibile” o che non abbia riferito delle informazioni importanti ai fini della valutazione della segnalazione stessa. Nel corso del 2025, sono state considerate “perse al follow-up” 33 segnalazioni, pari al 8,07% del totale delle schede inserite (33/379) (**Tabella 12**). Va specificato che in questa valutazione possiamo considerare le sole segnalazioni inserite

nella RNF dagli operatori sanitari o dai cittadini, escludendo le segnalazioni inserite in Eudravigilance dalle Aziende Farmaceutiche, sulle quali il Responsabile locale di Farmacovigilanza non ha possibilità di intervenire.

Il tasso di perdita al “follow up” dei casi di ADR rappresenta uno degli indici di qualità della segnalazione e di “performance” dell’Azienda Sanitaria. Nel 2025 l’Azienda USL Umbria 2 è quella che ha una percentuale maggiore di schede non concluse.

Tabella 12. Numero di segnalazioni perse al follow-up, escluse quelle provenienti da EUDRAVIGILANCE. Anno 2025

Azienda	Segnalazioni perse al Follow-up	Totale segnalazioni inserite nella RNF nel 2025	Percentuale di segnalazioni perse al Follow-up rispetto al totale delle ADR inserite nell’anno
AUSL UMBRIA N. 1	13	197	6,5%
AUSL UMBRIA N. 2	11	50	22%
AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA	3	101	2,97%
AZIENDA OSPEDALIERA DI TERNI	1	30	3,33%
CRFV/USL2	1	1	100%
TOTALE	33	379	8,70%

In realtà, le segnalazioni definite come “perse al follow-up”, non sono dovute al mancato controllo nell’esito della ADR da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza o al mancato tentativo di recuperare tutte le informazioni necessarie, ma piuttosto a due fattori fondamentali:

- 1) in molti casi, il quadro sintomatologico segnalato, peraltro quasi mai correlato, in senso stretto, al farmaco o al vaccino sospetto, tende a non risolversi nell’arco di breve tempo e, a volte, necessita di mesi di monitoraggio per accertarne la risoluzione. Questo prolunga i tempi di risposta e/o favorisce la perdita al “follow-up” del soggetto interessato;
- 2) nonostante le sollecitazioni da parte del Responsabile Locale di Farmacovigilanza, manca la risposta del segnalatore a fornire le informazioni mancanti. Questo fenomeno è molto frequente soprattutto nelle segnalazioni dove viene denunciata un’efficacia terapeutica assente o ridotta di un farmaco biologico rispetto all’originator o dell’equivalente rispetto al cosiddetto *brand*.

Al fine di valutare l'andamento della qualità dei dati regionali, è stata elaborata un'analisi comparativa tra l’anno 2025 e l’anno precedente, come riportato nella **Tabella 13**.

Tabella 13. Confronto delle segnalazioni perse al follow-up (escluse Eudravigilance) per Azienda Sanitaria: anno 2025 vs anno 2024

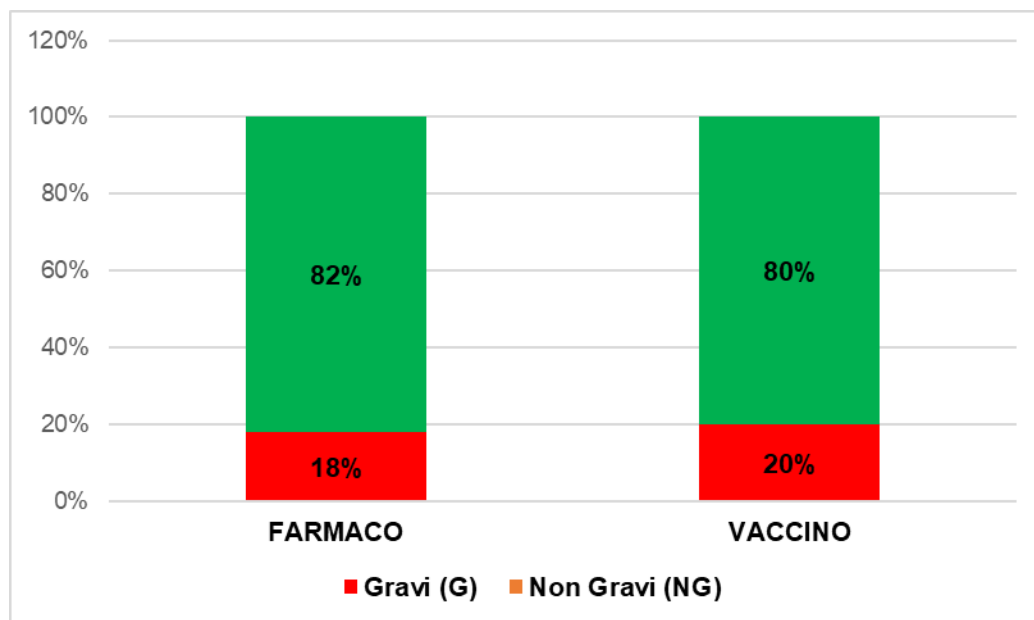
Azienda / Ente	% Perse al FU 2025	% Perse al FU 2024	Delta %
USL Umbria 1	6,60%	12,29%	-5,69%
USL Umbria 2	22,00%	21,67%	+0,33%
AO Perugia	2,97%	24,32%	-21,35%
AO Terni	3,33%	12,20%	-8,87%
TOTALE REGIONALE	8,71%	16,38%	-7,67%

L'esame dei dati comparativi evidenzia un netto miglioramento della performance regionale complessiva, con un tasso di dispersione delle informazioni che si è quasi dimezzato, passando dal 16,38% del 2024 all'8,71% del 2025. Tale progresso è trainato principalmente dai risultati eccellenti raggiunti dalle Aziende Ospedaliere: l'Azienda Ospedaliera di Perugia ha registrato la riduzione più significativa, abbattendo la quota di casi persi di oltre 21 punti percentuali, seguita dall'Azienda Ospedaliera di Terni che ha ridotto la propria percentuale di circa 9 punti, portandosi su un valore di eccellenza pari al 3,33%. Anche la USL Umbria 1 mostra un trend positivo con una flessione di quasi 6 punti percentuali rispetto all'anno precedente. Di contro, la USL Umbria 2 si conferma come l'unica realtà in controtendenza, mantenendo un valore sostanzialmente invariato e superiore alla media regionale. In definitiva, la contrazione del tasso di perdita al follow-up a livello regionale testimonia una crescente attenzione nella gestione delle schede e una maggiore efficacia nelle procedure di recupero delle informazioni cliniche, consolidando l'affidabilità del sistema di farmacovigilanza umbro nel suo complesso.

Nella **Figura 11** viene rappresentata la distribuzione percentuale delle segnalazioni gravi e non gravi perse al follow-up suddivise tra farmaci e vaccini. La rappresentazione in termini percentuali della gravità delle segnalazioni concluse come "perse al follow-up" evidenzia un profilo di distribuzione simile tra le due categorie di prodotti monitorati. In entrambi i gruppi, la quota di segnalazioni **non gravi** risulta prevalente, attestandosi all'**82,1%** per i farmaci e all'**80,0%** per i vaccini. Questo parallelismo indica che la difficoltà nel reperire informazioni integrative non è legata alla tipologia del sospetto (farmaco o vaccino), ma è influenzata principalmente dall'entità clinica dell'evento. La netta predominanza dei casi non gravi suggerisce che il monitoraggio di follow-up incontra maggiori ostacoli quando la reazione avversa è percepita come meno critica dal segnalatore o dal paziente, portando a una minore motivazione nel fornire i dati necessari alla chiusura della scheda.

D'altro canto, la quota di segnalazioni **gravi** che rimangono prive di informazioni definitive si mantiene costante e limitata (circa il **18-20%** in entrambi i comparti). Tale dato conferma che, sebbene le procedure di recupero siano prioritariamente focalizzate sugli eventi seri, una piccola parte di questi ultimi risulta comunque difficilmente completabile a causa di barriere oggettive nella reperibilità della documentazione clinica o del paziente stesso.

Figura 11. Schede non concluse: rappresentazione delle segnalazioni da farmaci e vaccini suddivise per gravità. Anno 2025



Reazioni avverse (ADR)

Nella **Tabella 14** è riportato, in ordine decrescente di valore assoluto e percentuale, la sede anatomica [secondo il sistema MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) *] interessata nel corso delle singole reazioni avverse segnalate durante l'anno 2025. Come più volte ricordato in questo contesto, il totale delle ADR (intese come singole reazioni avverse) riportate nella tabella non corrisponde al totale delle singole segnalazioni in quanto in ogni singola scheda di segnalazione possono essere presenti più ADR e più sedi anatomiche interessate.

L'analisi della distribuzione delle ADR nel corso del 2025, suddivisa per classi di apparati MedDRA (SOC), evidenzia una concentrazione prevalente in tre categorie specifiche, che rappresentano la metà delle segnalazioni complessive (50%).

Le "**Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**" (17,6%), le "**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**" (17,3%) e le "**Patologie gastrointestinali**" (15,1%) costituiscono il nucleo principale degli eventi riportati. Sotto il profilo clinico, la frequenza di queste classi è coerente con la natura di molte terapie farmacologiche e dei preparati vaccinali, che presentano spesso manifestazioni locali, sistemiche aspecifiche o gastroenteriche come effetti avversi comuni e di immediata rilevazione.

Le restanti classi MedDRA mostrano frequenze significativamente inferiori. Le segnalazioni relative al Sistema nervoso (6,8%) e all'Apparato respiratorio (6,2%) precedono una serie di categorie con incidenza inferiore al 5%, tra cui le patologie

vascolari, gli esami diagnostici e i disturbi psichiatrici. Le classi che interessano organi o sistemi specifici, come le Patologie epatobiliari (1,9%) o del Sistema emolinfopoietico (3,0%), risultano numericamente limitate.

In conclusione, il profilo di segnalazione per l'anno in esame risulta fortemente caratterizzato da eventi avversi di tipo "maggioritario" e a insorgenza manifesta. Tale distribuzione riflette il panorama delle sospette reazioni avverse intercettate dalla rete regionale, focalizzandosi prevalentemente su apparati caratterizzati da una reattività clinica più frequente o più facilmente documentabile nel contesto della pratica clinica quotidiana.

Tabella 14. Distribuzione delle segnalazioni per System Organ Class (SOC) in Umbria. Anno 2025

MedDRA SOC*	percentuale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	17,65%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	17,33%
Patologie gastrointestinali	15,10%
Patologie del sistema nervoso	6,84%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,68%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	6,20%
Esami diagnostici	4,61%
Patologie vascolari	4,13%
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,02%
Patologie dell'occhio	2,38%
Disturbi psichiatrici	2,07%
Infezioni ed infestazioni	2,07%
Patologie cardiache	1,75%
Patologie renali e urinarie	1,59%
Problemi di prodotto	1,59%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,43%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,43%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1,43%
Disturbi del sistema immunitario	0,79%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,48%
Patologie endocrine	0,48%
Patologie epatobiliari	0,48%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	0,48%

*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è un dizionario di terminologia medica utilizzato dalle autorità regolatorie per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano ed è anche il dizionario internazionale per la classificazione di eventi avversi da farmaco. E' organizzato in categorie, disposte in ordine gerarchico, che partono da ambiti più generali fino a definizioni più specifiche ed univoche.

La Classificazione Sistemica Organica, SOC, rappresenta il livello più alto della gerarchia MedDRA e fornisce il concetto più ampio per il recupero dei dati. In essa sono presenti classificazioni per sede di manifestazione (per es. patologie cardiache), per eziologia (per es. Infezioni e infestazioni) o per scopo (per es. Procedure mediche chirurgiche).

Farmaci

La **Figura 12** riporta le segnalazioni effettuate in Umbria nel 2025, specificando la classe di farmaci interessata utilizzando la Classificazione ATC per 1° livello (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica) espresse in percentuale.

La classe di farmaci più frequentemente coinvolta nel 2025 è stata quella dei **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori (classe ATC L)** che rappresenta il 27% delle segnalazioni totali. Il principio attivo più segnalato risulta essere l'**etanercept**, seguito da altri anticorpi monoclonali come l'adalimumab o l'infliximab. Questi farmaci, utilizzati per patologie croniche autoimmuni (come artrite reumatoide o psoriasi), generano un volume costante di segnalazioni spesso legate a reazioni nel sito di iniezione o a cali di efficacia terapeutica.

L'analisi del **Gruppo J** (24% delle segnalazioni) evidenzia una netta prevalenza della componente vaccinale rispetto a quella dei farmaci antinfettivi propriamente detti.

I **vaccini (sottogruppo J07)** dominano la casistica, con i preparati influenzali e anti-HPV in testa. Questo dato è correlato alla stagionalità delle campagne vaccinali e all'estensione dei programmi di prevenzione attiva nella regione. Le reazioni riportate per questi prodotti sono per lo più note e a risoluzione rapida.

Per quanto riguarda gli **antibatterici**, le segnalazioni si concentrano sulle classi di più comune impiego clinico, come le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (**amoxicillina/ac. clavulanico**) e le cefalosporine di terza generazione (**Ceftriaxone**). In questi casi, le ADR segnalate riguardano prevalentemente reazioni di ipersensibilità cutanea o disturbi gastrointestinali.

Si rileva infine una stabilizzazione delle segnalazioni per i vaccini anti-SARS-CoV-2, che nel 2025 rappresentano una quota marginale del gruppo J, a conferma di un mutato scenario epidemiologico e vaccinale rispetto al triennio precedente.

L'analisi del gruppo **N (Sistema Nervoso)** per il 2025 evidenzia un volume di segnalazioni significativo (12% delle schede), posizionandosi al terzo posto tra i gruppi ATC più segnalati a livello regionale.

L'associazione **Levodopa/Carbidopa** risulta essere la più segnalata. Questo dato è spesso associato all'utilizzo di sistemi di infusione continua (come il gel intestinale), dove le segnalazioni riguardano sia ADR sistemiche che problemi tecnici correlati al dispositivo, che possono influenzare l'efficacia terapeutica.

Il blocco costituito da Pregabalin e Gabapentin (spesso usati per il dolore neuropatico) e dagli antiepilettici riporta ADR prevalentemente di tipo neurologico (sonnolenza, vertigini) o psichiatrico (alterazioni del tono dell'umore).

Le segnalazioni relative a farmaci per l'Alzheimer (**donepezil**) e ad antipsicotici/antidepressivi sono numericamente rilevanti. In questo contesto, le reazioni avverse sono spesso monitorate con particolare attenzione a causa della fragilità dei pazienti e delle potenziali interazioni farmacologiche in regimi di politerapia.

Si conferma la presenza degli anticorpi monoclonali per la prevenzione dell'emicrania (Anti-CGRP). Sebbene il numero assoluto sia contenuto, la loro presenza indica una sorveglianza attiva su terapie di recente introduzione.

L'analisi della classe **B (Sangue ed organi emopoietici)** per il 2025 rappresenta il 10% delle segnalazioni, confermandosi come un'area di costante attenzione, in particolare per la gestione delle terapie anticoagulanti e antiaggreganti.

Il **warfarin** rimane il farmaco più segnalato della classe. Nonostante l'ampio uso dei nuovi anticoagulanti orali (come Apixaban e Rivaroxaban), il Warfarin genera un numero elevato di segnalazioni a causa della sua stretta finestra terapeutica e delle numerose interazioni (farmaco-farmaco e farmaco-alimento), che portano spesso a instabilità dell'INR e conseguenti eventi emorragici o, al contrario, inefficacia terapeutica.

Le ADR riportate per **acido acetilsalicilico** e **clopidogrel** sono classicamente di tipo gastrointestinale (gastriti, sanguinamenti occulti) o ematologico (epistassi e porpora), riflettendo l'ampio impiego di questi farmaci nella prevenzione secondaria cardiovascolare, spesso in pazienti anziani politrattati.

La classe **C (Sistema Cardiovascolare)** che si posiziona al quinto posto con il 9% delle segnalazioni, è caratterizzata da farmaci ad altissimo utilizzo, come **ramipril (ACE-inibitore)** che è il farmaco più segnalato della classe. La reazione avversa predominante è la tosse secca persistente, un effetto di classe ben noto dovuto all'accumulo di bradichinine. Sono presenti anche segnalazioni di angioedema (più rare ma gravi), che richiedono l'immediata sospensione del trattamento. Seguono per frequenza di segnalazione, i **Calcio-antagonisti (amlodipina)**, le segnalazioni riguardano quasi esclusivamente l'insorgenza di **edemi periferici** (gonfiore alle caviglie).

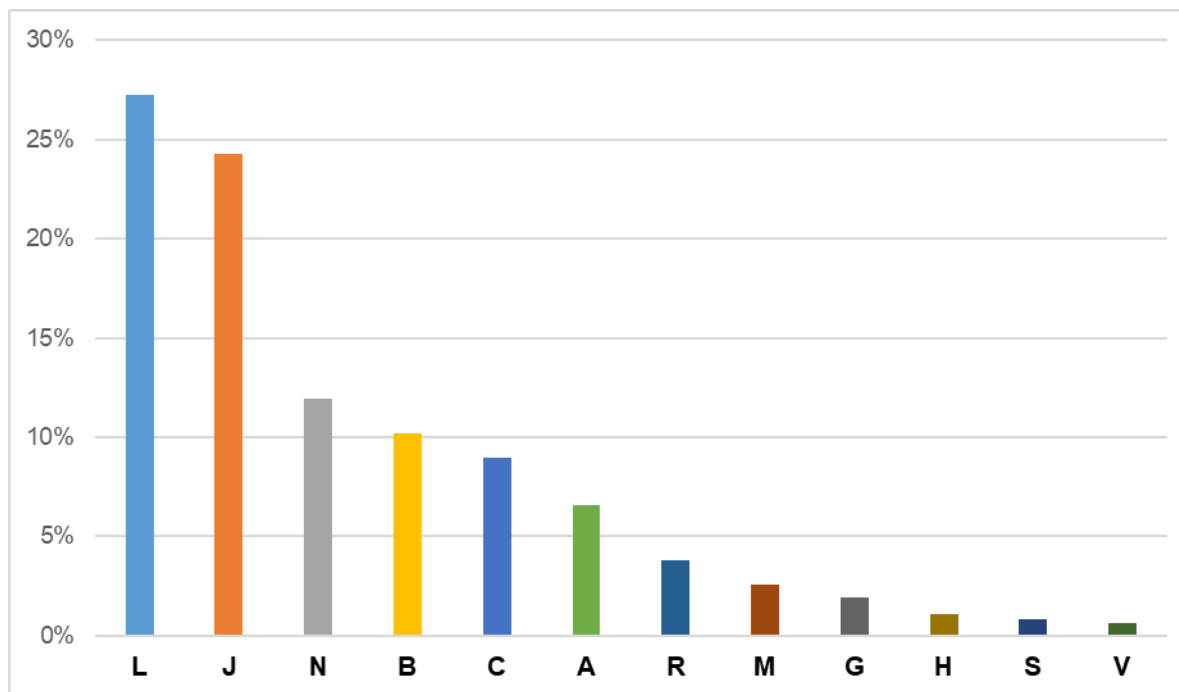
Per quanto riguarda le **statine (atorvastatina/rosuvastatina)**, il profilo di segnalazione è dominato da **reazioni muscolari** (mialgia, crampi) e, in rari casi, da aumenti della creatinfosfochinasi (CPK). Completiamo l'analisi con il gruppo **ATC A (Apparato gastrointestinale e metabolismo)**. Per il 2025, questo gruppo ha si posiziona al 6° posto con il 7% delle segnalazioni. La **metformina** (biguanidi) si conferma il farmaco più segnalato del gruppo. Le ADR sono quasi esclusivamente di tipo gastrointestinale (nausea, diarrea, dolore addominale), spesso correlate all'inizio della terapia o a incrementi posologici. Sebbene siano reazioni note, la loro segnalazione è importante per monitorare l'aderenza del paziente diabetico al trattamento.

Pantoprazolo e Omeprazolo (**Inibitori di Pompa Protonica**) presentano un numero costante di segnalazioni. Data la vastissima platea di utilizzatori, le ADR riportate variano da disturbi digestivi paradossi a reazioni cutanee o ipomagnesiemia nei trattamenti a lunghissimo termine.

È rilevante la presenza di molecole come **tirzepatide** e **semaglutide** (nuovi trattamenti per diabete e obesità), essendo farmaci di recente introduzione su larga scala, la sorveglianza è particolarmente attenta agli effetti gastrointestinali acuti e alla tollerabilità complessiva, data la rapidità con cui queste terapie si stanno diffondendo.

Per quanto riguarda i restanti gruppi ATC coinvolti hanno numeri molto esigui, ulteriori approfondimenti non aggiungerebbero informazioni utili, per cui se ne omette la discussione.

Figura 12. Distribuzione delle segnalazioni di ADR per classe di farmaci (1° livello di ATC) in Umbria. Anno 2025
La percentuale si riferisce al numero di segnalazioni per una stessa classe ATC rispetto al totale delle schede di segnalazioni.



LEGENDA sistema di classificazione ATC:

A: Apparato gastrointestinale e metabolismo

B: Sangue ed organi emopoietici

C: Sistema cardiovascolare

D: Dermatologici

G: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

H: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

J: Antimicrobici generali per uso sistemico

L: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

M: Sistema muscolo-scheletrico

N: Sistema nervoso

P: Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

R: Sistema respiratorio

S: Organi di senso

V: Vari

Nella **Figura 13** l'analisi comparativa della distribuzione delle segnalazioni nel triennio 2023-2025 evidenzia un significativo mutamento dei profili terapeutici registrati nel sistema regionale. Il dato di maggiore impatto visivo riguarda la flessione del **Gruppo J** (Antinfettivi per uso sistemico) che, dopo aver rappresentato la quota maggioritaria nel 2023, ha mostrato una contrazione costante fino al 2025. Tale andamento è riconducibile alla progressiva riduzione delle segnalazioni correlate ai vaccini anti-SARS-CoV-2, che avevano numericamente condizionato il database negli anni precedenti.

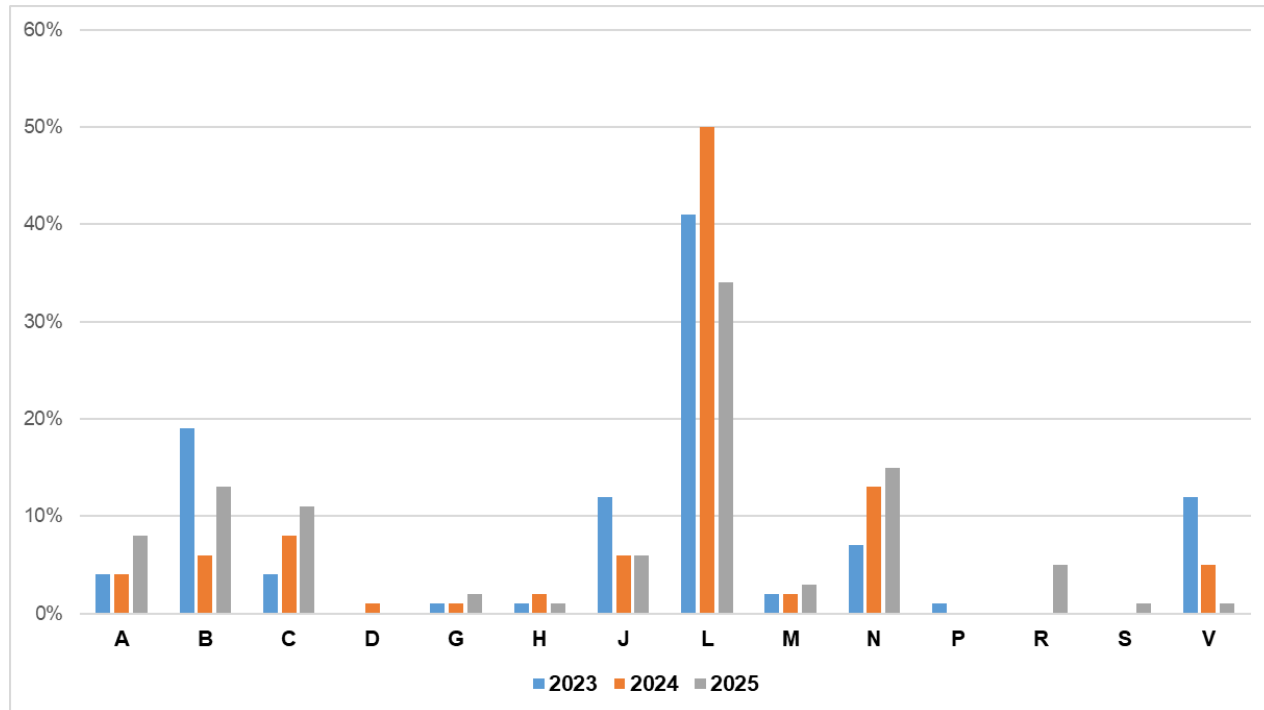
In parallelo, si osserva il consolidamento del **Gruppo L** (Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori) come prima categoria per volume di segnalazioni nel 2025. All'interno di questa classe, i principi attivi più frequentemente coinvolti risultano essere farmaci biologici e immunoterapici come etanercept, bevacizumab, tocilizumab e rituximab, oltre a chemioterapici consolidati come i derivati del platino (oxaliplatino e carboplatino). Questo spostamento riflette una transizione del monitoraggio verso terapie oncologiche e biotecnologiche ad alta specializzazione ospedaliera.

Per quanto riguarda la Classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo), la B (Sangue ed organi emopoietici) e la C (Sistema cardiovascolare), si rileva una crescita moderata ma costante nel triennio. Nel **Gruppo A**, la risalita appare legata alla diffusione di nuovi trattamenti incretino-mimetici per il diabete e l'obesità, come tirzepatide e semaglutide, oltre all'uso cronico di inibitori di pompa protonica (pantoprazolo). Nel **Gruppo B**, l'aumento deriva da segnalazioni spontanee regionali focalizzate principalmente su anticoagulanti orali, indicando una costante attenzione alla gestione delle terapie antitrombotiche sul territorio.

Nel **Gruppo C**, il trend riflette il monitoraggio delle terapie antipertensive e ipolipemizzanti di largo impiego, con una prevalenza di segnalazioni relative a ramipril, amlodipina e statine (atorvastatina).

In conclusione, il grafico illustra il passaggio da una fase caratterizzata dall'emergenza vaccinale a un assetto in cui la distribuzione delle segnalazioni appare più diversificata. L'attuale configurazione dei dati suggerisce una ripresa del monitoraggio sulle terapie croniche e sistemiche (diabete, anticoagulazione, ipertensione) in parallelo alla gestione dei trattamenti oncologici complessi, segnando un ritorno verso i profili di farmacovigilanza ordinaria territoriale e specialistica.

Figura 13. Distribuzione delle segnalazioni per 1° livello di ATC in Umbria confronto ultimo triennio.



LEGENDA sistema di classificazione ATC:

A: Apparato gastrointestinale e metabolismo

B: Sangue ed organi emopoietici

C: Sistema cardiovascolare

D: Dermatologici

G: Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali

H: Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

J: Antimicrobici generali per uso sistemico

L: Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

M: Sistema muscolo-scheletrico

N: Sistema nervoso

P: Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

R: Sistema respiratorio

S: Organi di senso

V: Vari

Farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale

In osservanza a quanto previsto dalla nuova legislazione di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/UE), l'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie e che appunto rientrano nella denominazione di "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale".

Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale recano sul foglio illustrativo e sulle informazioni destinate agli operatori sanitari (cioè il riassunto delle caratteristiche del prodotto) un simbolo rappresentato da un triangolo nero capovolto, corredato da una frase esplicativa: *Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale*.

I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di cinque anni o fino a quando non sono state osservate le condizioni che hanno portato a richiedere il monitoraggio addizionale.

È disponibile un **elenco europeo dei medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale**. L'Agenzia europea dei medicinali ha pubblicato questo elenco la prima volta nell'aprile 2013; l'elenco è aggiornato ogni mese dal PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Un medicinale può essere incluso nell'elenco al momento dell'approvazione all'immissione in commercio o in qualsiasi altro momento nel suo ciclo vitale.^{5,6}

La **Figura 14** rappresenta la distribuzione espressa in percentuale, delle segnalazioni che nel corso del 2025 hanno riguardato farmaci a monitoraggio addizionale. L'analisi si concentra su poche classi terapeutiche.

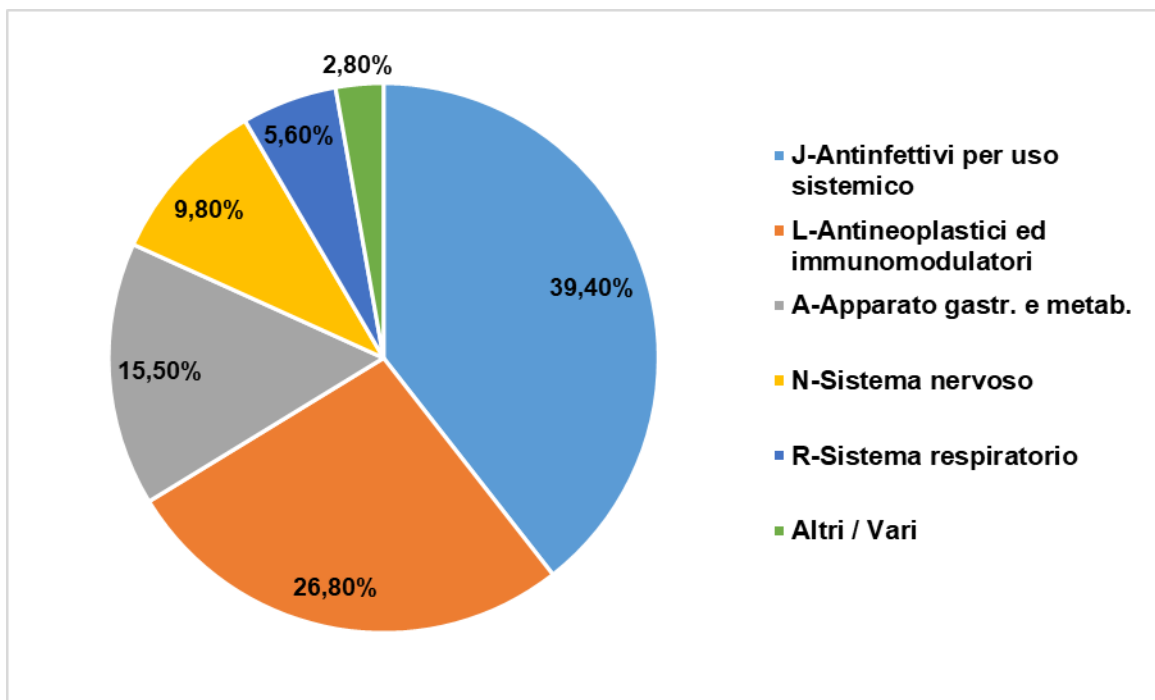
Il comparto più rappresentato è quello degli **Antinfettivi per uso sistemico (Classe J)**, che raccoglie circa il **39%** delle segnalazioni. Questo dato è ampiamente giustificato dall'immissione in commercio e dall'ampio utilizzo di nuovi vaccini, tra cui spiccano il vaccino contro l'Herpes Zoster e i nuovi vaccini anti-pneumococchi coniugati, oltre alla prosecuzione del monitoraggio sui vaccini anti-SARS-CoV-2.

Segue con il **27%** la **Classe L (Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori)**. In questo ambito, il monitoraggio addizionale riflette l'introduzione di terapie target e immunoterapie di nuova generazione, con segnalazioni riguardanti molecole quali **pembrolizumab**, **nivolumab** e inibitori delle chinasi come **abemaciclib**. La presenza di questi farmaci è indicativa di un passaggio verso una medicina sempre più personalizzata in ambito oncologico, che richiede un'attenzione costante ai nuovi profili di tollerabilità.

Un dato di particolare interesse è il peso della **Classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo)**, che incide per oltre il **15%**. Tale quota è quasi interamente riconducibile alla sorveglianza attiva sui farmaci incretino-mimetici (agonisti del GLP-1 e GIP), come **tirzepatide** e **semaglutide**. L'uso crescente di queste molecole per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità ha generato un flusso costante di dati, rendendo questa classe una delle più dinamiche nel panorama della sicurezza dei medicinali.

Infine, quote minori ma significative riguardano il **Sistema Nervoso (Classe N)**, con il monitoraggio dei nuovi anticorpi monoclonali per la profilassi dell'emivrania come **erenumab** e **galcanezumab**, e il **Sistema Respiratorio (ATC R)**, trainato dalle segnalazioni sul principio attivo **nintedanib**.

Figura 14. Farmaci a monitoraggio addizionale distribuiti per percentuale di segnalazioni e suddivisi per Classe ATC di appartenenza.

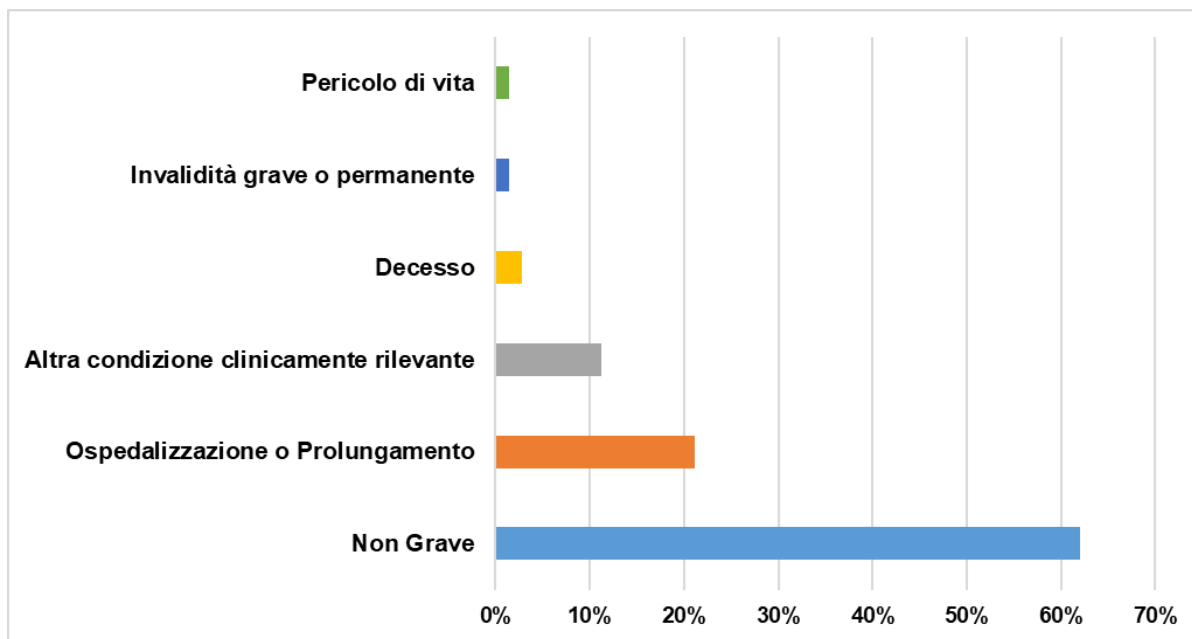


L'analisi della gravità per le segnalazioni riguardanti farmaci a monitoraggio addizionale (**Figura 15**) mostra che la maggioranza degli eventi avversi (circa il 62%) è classificata come “non grave”. Questo dato è particolarmente significativo per farmaci di recente immissione in commercio, in quanto indica che l'incremento delle segnalazioni è spesso legato a reazioni attese e gestibili, come i disturbi gastrointestinali per gli antidiabetici (tirzepatide, semaglutide) o le reazioni locali per i nuovi vaccini.

La quota di segnalazioni gravi è dominata dalla voce “Ospedalizzazione o Prolungamento”, frequente nei contesti specialistici oncologici (classe L) dove l'insorgenza di una ADR richiede spesso un monitoraggio clinico in regime di ricovero per la gestione della terapia. Per quanto riguarda gli esiti infausti (2,8%), si tratta di due casi occorsi in pazienti con quadri clinici complessi (oncologici avanzati o con pluripatologie), in cui il monitoraggio addizionale permette di mantenere un elevato livello di attenzione pur in contesti dove la prognosi è fortemente condizionata dalla patologia di base.

In sintesi, il profilo di gravità dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale nel 2025 non evidenzia criticità inattese, ma conferma l'importanza della sorveglianza attiva su molecole di nuova introduzione per meglio definirne il profilo di tollerabilità nella pratica clinica reale

Figura 15. *Suddivisione per criterio di gravità delle ADR con uno o più farmaci a monitoraggio aggiuntivo. Umbria 2025*



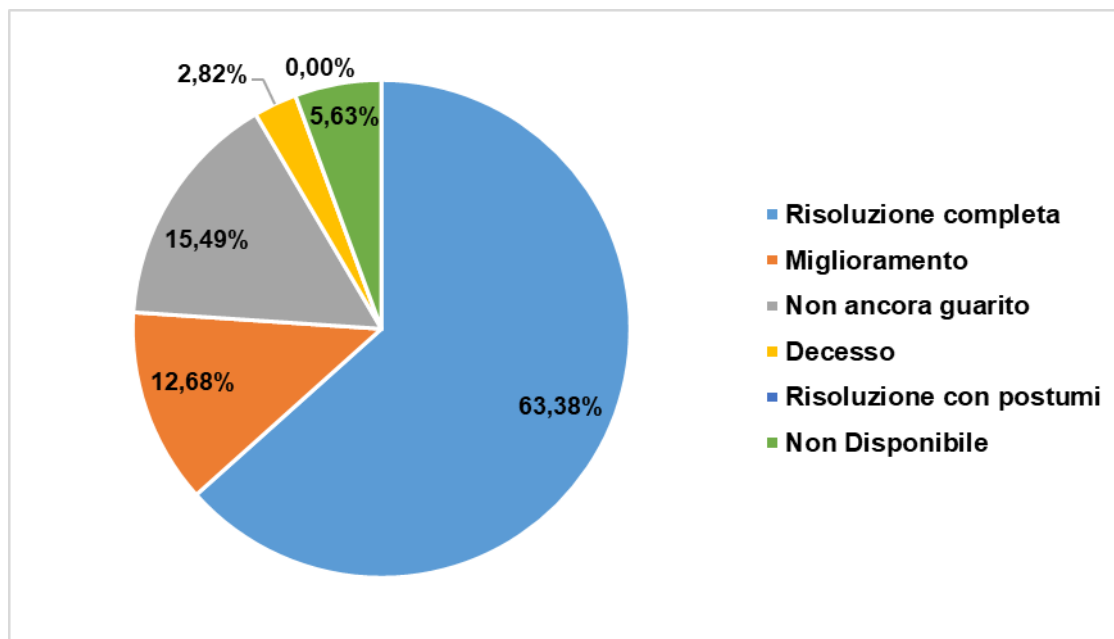
L'analisi dell'esito clinico (**Figura 16**) per le reazioni avverse associate a farmaci sottoposti a monitoraggio aggiuntivo conferma un trend ampiamente favorevole, sovrapponibile a quello della casistica generale. Oltre il **76%** delle ADR segnalate per queste nuove molecole ha già raggiunto la risoluzione completa o un significativo miglioramento al momento della segnalazione.

La quota di reazioni il cui esito risulta "non ancora guarito" (**15,5%**) è legata principalmente a terapie croniche (come quelle oncologiche della classe L o i nuovi trattamenti metabolici della classe A) che richiedono tempi di stabilizzazione clinica prolungati. È interessante notare l'assenza di risoluzioni con postumi permanenti per questi farmaci di recente introduzione.

Come già detto in nel paragrafo "Esito delle segnalazioni", per quanto riguarda i **due decessi** registrati (2,8% delle ADR del sottogruppo), è opportuno ribadire che la valutazione clinica ha evidenziato contesti di estrema fragilità: un caso, di derivazione regionale, ha riguardato una paziente con gravi comorbidità in trattamento con **tirzepatide**, mentre il secondo caso, derivante dalla letteratura scientifica (canale EV), era riferito a una complicanza infettiva in un paziente oncologico trattato con **midostaurin**. In entrambi i casi, l'esito infausto appare correlato più alla complessità del quadro clinico basale che a un profilo di tossicità inatteso del farmaco.

In conclusione, i dati sugli esiti rafforzano il profilo di tollerabilità dei farmaci a monitoraggio aggiuntivo impiegati in Umbria nel 2025, non evidenziando segnali di allerta che possano compromettere il rapporto beneficio/rischio di queste nuove opzioni terapeutiche.

Figura 16. Esito delle ADR contenenti farmaci a monitoraggio aggiuntivo. Anno 2025



Vaccini

Nel corso del 2025 sono state inserite in RNF un totale di 26 schede di segnalazione, di cui il 31% (8/26) è stato segnalato come grave. Nella **Tabella 15** è riportata la distribuzione in numero assoluto delle classi ATC di appartenenza dei vaccini coinvolti.

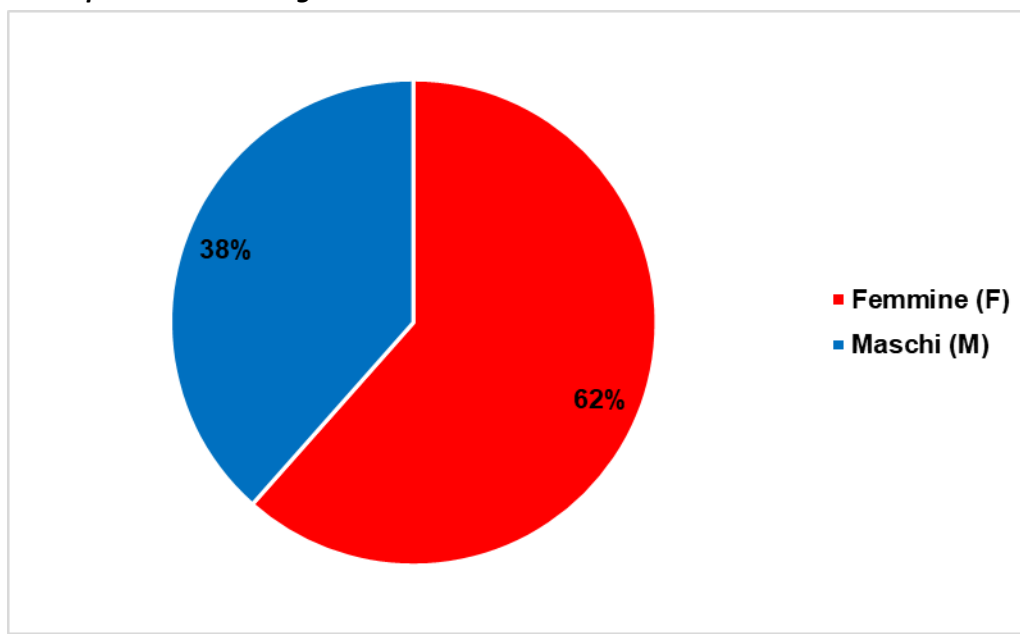
Tabella 15. Classi di vaccini coinvolti nelle segnalazioni 2025 suddivise per criterio di gravità.

Codice ATC	GRAVI	NON GRAVI	TOTALE	DECESSI
Vaccini Batterici J07A	0	8	8	0
Vaccini Virali J07B	5	8	13	0
Vaccini Batterici e Virali in associazione J07C	3	2	5	0
TOTALE CASI segnalati	8 (31%)	18 (69%)	26 (100%)	0

In linea con i dati nazionali di farmacovigilanza e con l'andamento generale della regione Umbria, anche per il comparto vaccinale si osserva una prevalenza di segnalazioni nel sesso femminile, che rappresenta il 61,5% dei casi analizzati (16 su 26- **Figura 17**). Il sesso maschile incide per il restante 38,5% (10 casi).

Tale disparità di genere nella segnalazione di reazioni avverse post-vaccinali è un fenomeno noto in letteratura, attribuibile sia a una maggiore reattività del sistema immunitario femminile, sia a una differente attitudine verso la segnalazione spontanea e l'attenzione ai sintomi. Nel campione analizzato, la distribuzione per sesso risulta trasversale alle diverse tipologie di vaccino (virali, batterici e combinati) e alle diverse fasce d'età coinvolte. (16 F vs 11 M).

Figura 17. Suddivisione per sesso delle segnalazioni di Reazioni Avverse da vaccini.

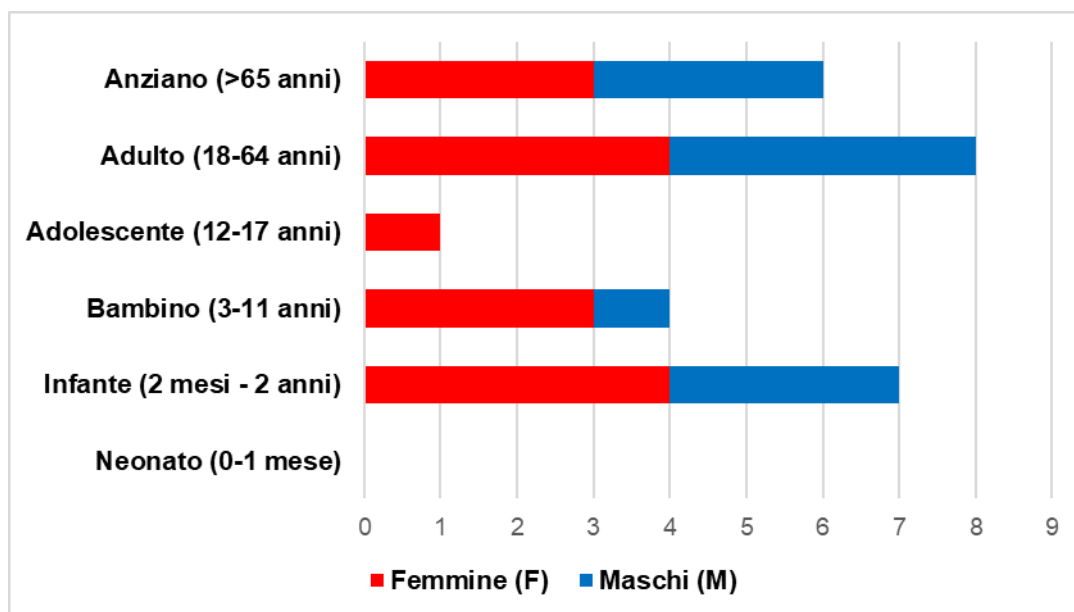


Il rapporto F/M per i vaccini è 1,36 e risulta leggermente inferiore rispetto a quello della casistica generale (1,42), ma conferma comunque la tendenza sistematica a una maggior frequenza di segnalazione nel sesso femminile. Un valore di 1,36 indica che per ogni segnalazione proveniente da un uomo, se ne ricevono circa 1,4 da donne. Questa proporzione è considerata standard nelle attività di farmacovigilanza e riflette una distribuzione omogenea della sorveglianza tra i due sessi anche per i prodotti vaccinali.

A differenza del dato generale regionale dove il divario tra i sessi è più marcato, nel campione vaccinale la distribuzione appare più bilanciata, specialmente nelle fasce d'età estreme (adulti e anziani hanno un rapporto 1:1). (Figura 19). La fascia degli Adulti (18-64 anni) è quella numericamente più rilevante (8 casi), coerentemente con l'ampio utilizzo di vaccini antinfluenzali e anti-Zoster in questa platea. Segue la fascia dei più piccoli, gli Infanti (2 mesi - 2 anni) con 7 casi, legata alle prime somministrazioni del calendario vaccinale pediatrico (esavalente, pneumococco, ecc.).

Il grafico mostra una distribuzione "a sella" (bimodale), con un'alta attività di segnalazione nelle prime fasi della vita (fino a 2 anni) e nell'età adulta/anziana, lasciando l'età scolare e l'adolescenza come periodi con minor numero di segnalazioni registrate.

Figura 18. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso.



La **Tabella 16** descrive le reazioni avverse (ADR) contenute nelle schede di segnalazione suddividendole per criterio di gravità. Nell'51% dei casi la segnalazione è stata giudicata non grave.

Tabella 16. Segnalazioni di ADR da vaccino suddivise per criterio di gravità

Criterio Gravità	N° ADR
NON GRAVE	18 (51%)
GRAVE - ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	9 (26%)
GRAVE - OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPEDALIZZAZIONE	6 (17%)
GRAVE - INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE	2 (6%)
GRAVE - PERICOLO DI VITA	0 (0%)

Nella **Tabella 17** è riportato l'elenco e una sintesi descrittiva delle 8 segnalazioni GRAVI, secondo la tipologia del vaccino coinvolto, occorse nel 2025 nella regione Umbria.

Tabella 17. Elenco e descrizione delle segnalazioni GRAVI da vaccino avvenute in Umbria nel 2025

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA'/SESSO	SEGNALATORE
Vaccino anti-Herpes Zoster (ricombinante, adiuvato)	Dolore al braccio; movimenti ridotti; dolore localizzato; febbre; febricola	Risoluzione completa	76 a/F	Cittadino/paziente
VACCINO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA, VIVO ATTENUATO	Esantema; febbre; crisi convulsiva.	Risoluzione completa/miglioramento	20 mesi/F	Medico
COVID-19, RNA-BASED VACCINE	Ingrossamento dei linfonodi; deglutizione difficoltosa.	Non ancora guarito	83 a/M	Cittadino/paziente

VACCINO	REAZIONE AVVERSA	ESITO	FASCIA ETA'/SESSO	SEGNALATORE
COVID-19, RNA-BASED VACCINE	Paralisi del braccio; Debolezza generalizzata; Sensazione di formicolio; Perdita di coscienza; Sensazione di freddo Parestesia	Non ancora guarito	45 a/M	Cittadino/paziente
VACCINO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA, VIVO ATTENUATO + VACCINO POLISACCARIDICO ANTI-MENONGOCOCCICO (A, C, Y E W135)	Febbre; Disturbo dell'andatura; Disturbo del linguaggio; Disturbo dell'equilibrio; Astenia	Risoluzione completa	1 a/M	Farmacista
COVID-19, RNA-BASED VACCINE	Glomerulosclerosi focale e segmentaria Gonfiore delle gambe	Non ancora guarito	45 a/M	Cittadino/paziente
COVID-19, RNA-BASED VACCINE	Equilibrio alterato; Fascicolazione	Non ancora guarito	58 a/F	Cittadino/paziente
DIFTERITE-HEMOPHILUS INFLUENZAE B-PERTOSSE-POLIOMELITE-TETANO-EPATITE B + VACCINO PNEUMOCOCCICO + VACCINO VIVO ATTENUATO ANTI ROTAVIRUS	Arrossamento in sede di iniezione; Livedo reticularis	Risoluzione completa	63 gg/M	Medico

L'analisi dell'esito clinico per le segnalazioni da vaccino (**Tabella 18**) evidenzia un profilo di sicurezza favorevole, con una netta prevalenza di risoluzioni complete al momento della segnalazione (71%).

Un approfondimento merita la quota delle reazioni classificate come "non ancora guarite", che riguarda nello specifico 5 casi. Di questi, 4 segnalazioni sono state effettuate direttamente da cittadini (in una fascia d'età compresa tra i 45 e gli 83 anni); tuttavia, nonostante i ripetuti solleciti inviati dai Responsabili aziendali di farmacovigilanza ai segnalatori per ottenere aggiornamenti clinici, non è stato possibile ricevere ulteriore riscontro. Tali casi sono pertanto da considerarsi tecnicamente "persi al follow-up", riflettendo più una difficoltà nel consolidamento del dato informativo che una reale persistenza della sintomatologia nel tempo.

Infine, l'unica segnalazione che mantiene l'esito "non risolto" riguarda un soggetto il cui decesso è sopravvenuto per cause del tutto indipendenti dalla vaccinazione, configurando un evento intercorrente che ha impedito la naturale osservazione della risoluzione della reazione avversa inizialmente segnalata.

In conclusione, la quasi totalità delle reazioni da vaccino monitorate in Umbria nel 2025 presenta un carattere transitorio e reversibile, confermando che l'impatto sulla salute dei soggetti vaccinati è stato limitato e di breve durata.

Tabella 18. Esito delle ADR da vaccino segnalate nel 2025.

Esito	Numero ADR	Percentuale
Risoluzione completa	49	71%
Risoluzione con postumi	0	0%
Miglioramento	4	6%
Non ancora guarito	16	23%
Non disponibile	0	0%
TOTALE ADR	69	100%

Per quanto riguarda le reazioni avverse riportate nelle segnalazioni, nella **Tabella 19** viene mostrata la distribuzione delle segnalazioni in relazione alle sedi anatomiche interessate. L'analisi della distribuzione per System Organ Class (SOC) conferma un profilo di sicurezza rassicurante: il 40% delle reazioni riguarda patologie generali e reazioni nel sito di inoculo (febbre, dolore locale), una frequenza quasi doppia rispetto a quella osservata nel dato generale regionale (farmaci + vaccini). Questa concentrazione, insieme alle segnalazioni di natura cutanea (20%) e neurologica aspecifica (16%, es. cefalea), sottolinea la tipica natura "reattogenica" dei vaccini, legata alla rapida attivazione del sistema immunitario.

A differenza della casistica generale, che presenta una maggiore dispersione su apparati complessi (renale, epatico, vascolare), la sorveglianza vaccinale si è focalizzata su eventi transitori e prevedibili. L'estrema rarità di coinvolgimento di organi critici (appena il 2% per i sistemi renale o oculare) ribadisce l'assenza di segnali di rischio inattesi e conferma l'elevata tollerabilità dei preparati impiegati.

Tabella 19. Distribuzione delle ADR riguardanti vaccini per System Organ Class (SOC)*

ADR (SOC)	ADR	Percentuale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	20	40%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10	20%
Patologie del sistema nervoso	8	16%
Patologie gastrointestinali	5	10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2	4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	2%
Patologie renali e urinarie	1	2%
Patologie dell'occhio	1	2%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	2%
Patologie vascolari	1	2%

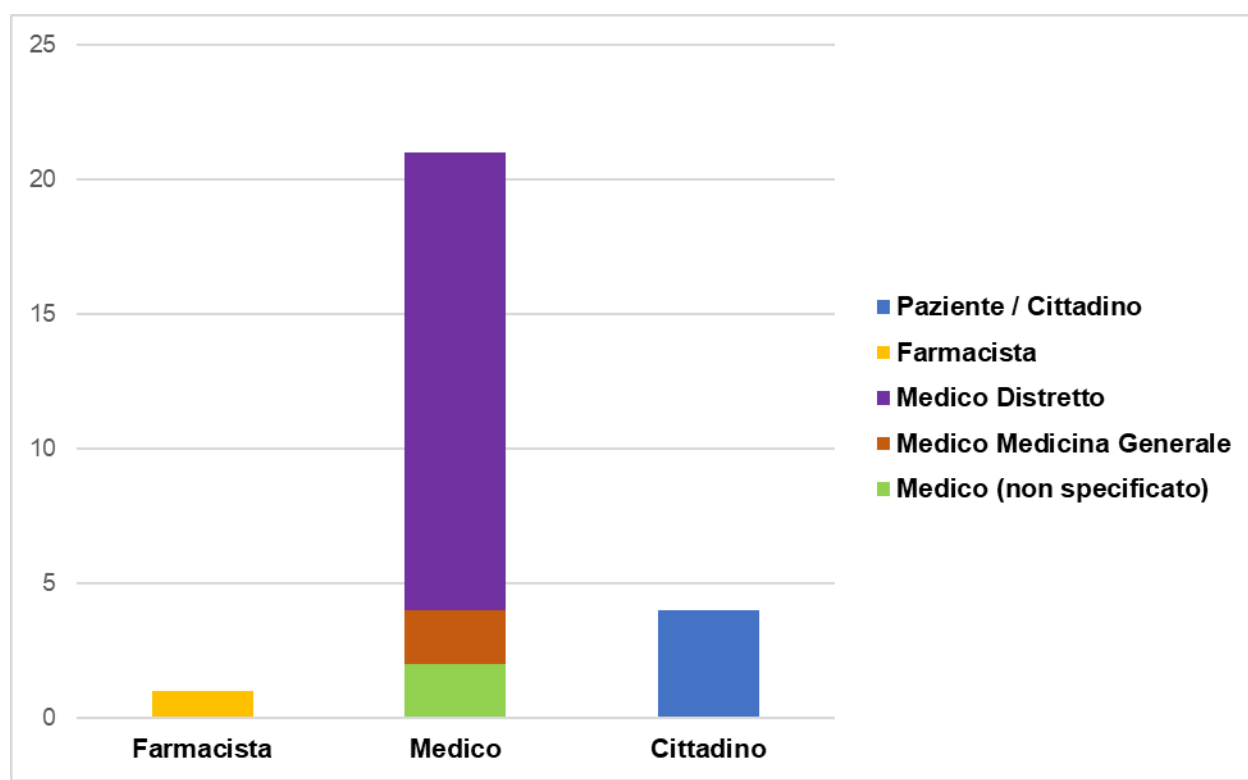
*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è un dizionario di terminologia medica utilizzato dalle autorità regolatorie per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano ed è anche il dizionario internazionale per la classificazione di eventi avversi da farmaco. E' organizzato in categorie, disposte in ordine gerarchico, che partono da ambiti più generali fino a definizioni più specifiche ed univoche.

La Classificazione Sistemica Organica, SOC, rappresenta il livello più alto della gerarchia MedDRA e fornisce il concetto più ampio per il recupero dei dati. In essa sono presenti classificazioni per sede di manifestazione (per es. patologie cardiache), per eziologia (per es. Infezioni e infestazioni) o per scopo (per es. Procedure mediche chirurgiche).

Nel 81% dei casi la segnalazione è stata fatta da un medico, il cittadino/paziente ha contribuito per il 15% mentre i farmacisti solo per il 4% dei casi (**Figura 22**). All'interno della categoria "Medico" spicca la netta prevalenza dei **Medici di**

Distretto (65%), il cui contributo riflette l'assetto organizzativo delle campagne vaccinali territoriali e l'attività di monitoraggio clinico svolta presso i centri di somministrazione. I Medici di Medicina Generale e i medici specialisti contribuiscono con quote paritetiche, seppur molto marginali, come l'apporto dei farmacisti. Nessuna segnalazione da parte dei Pediatri di Libera Scelta. In merito alla quota di segnalazioni inserite da cittadini, si rileva che una parte degli inserimenti relativi ai vaccini anti-COVID-19 presenta finalità estranee alla farmacovigilanza, essendo stati effettuati al fine di produrre documentazione formale per istanze di risarcimento piuttosto che per scopi di salute pubblica.

Figura 22. Distribuzione delle segnalazioni da vaccini per fonte di segnalazione.

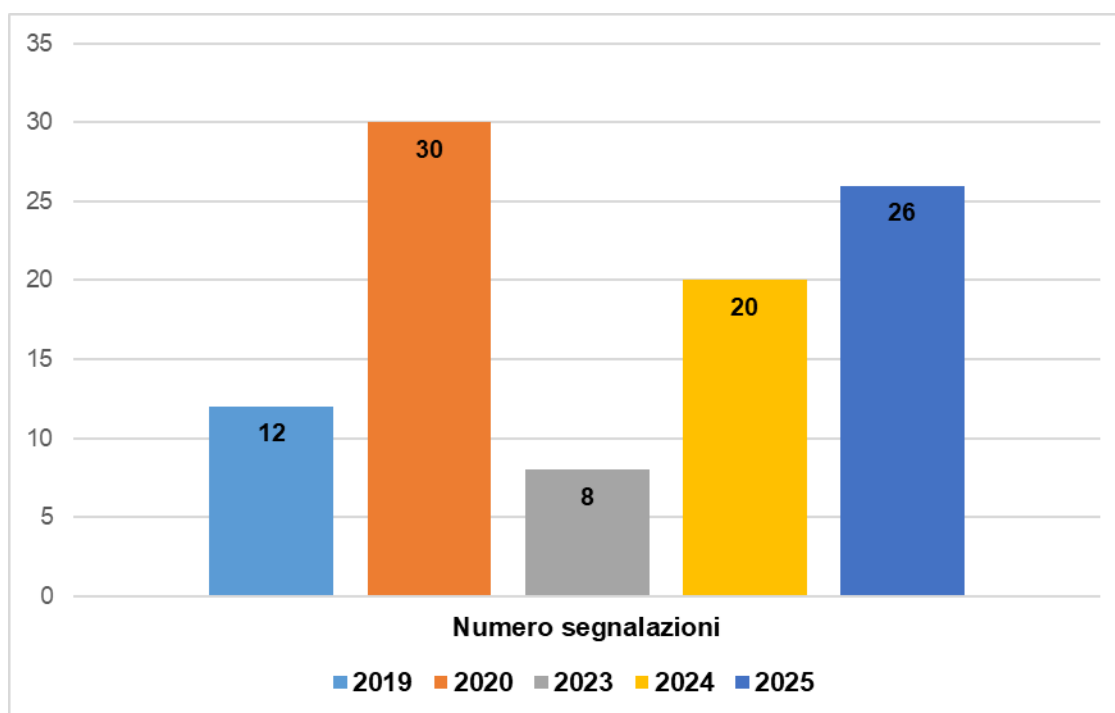


Nella Figura 23 vengono messi a confronto in valore assoluto le segnalazioni su sospette reazioni avverse a vaccini inserite in RNF in Umbria. Vengono esclusi dal confronto gli anni della campagna vaccinale anti COVID-19 perché fuorvianti. Il grafico evidenzia un numero assoluto di segnalazioni contenuto, confermando un trend di bassa partecipazione alla farmacovigilanza vaccinale attiva sul territorio regionale nel 2025. Tale andamento risulta coerente con il contesto nazionale che, dopo il picco legato all'emergenza pandemica, ha registrato una flessione drastica (circa -86% nell'ultimo biennio) dei volumi di segnalazione.

L'attuale esiguità dei dati suggerisce una fase di "stanchezza" del sistema di sorveglianza spontanea, comune a tutto il Paese, dove la segnalazione è tornata a focalizzarsi quasi esclusivamente su reazioni note o su nuovi prodotti sotto

monitoraggio addizionale. Il dato umbro si allinea dunque a una realtà nazionale caratterizzata da un ritorno ai livelli minimi di segnalazione pre-pandemici, rendendo necessaria una riflessione sul rafforzamento della cultura della farmacovigilanza per mantenere elevata la sensibilità del sistema verso potenziali nuovi segnali di rischio.

Figura 23. Andamento delle segnalazioni da vaccino in Umbria. Anni 2019-2020-2023-2024-2025



Conclusioni

L'analisi dell'attività di farmacovigilanza in Umbria nel 2025 delinea un quadro di consolidamento del sistema regionale che, nonostante la flessione dei volumi di segnalazione rilevata a livello nazionale sia per i farmaci che per i vaccini, mantiene livelli in linea con il passato. Il riscontro di un incremento del 7% delle segnalazioni totali rispetto al 2024 testimonia la resilienza della rete regionale di sorveglianza e la sua capacità di reagire alla generale stanchezza del sistema di segnalazione spontanea. Sotto il profilo territoriale, si conferma tuttavia una marcata eterogeneità nella provenienza geografica delle schede, con una concentrazione preponderante nell'area nord della regione, afferente alla USL Umbria 1 e all'Azienda Ospedaliera di Perugia, rispetto all'area sud. Tale sbilanciamento, unitamente alle fluttuazioni osservate nell'andamento mensile, evidenzia quanto il sistema sia ancora fortemente dipendente dalla presenza di personale dedicato. Laddove è presente una figura di supporto al medico o al cittadino nella fase di inserimento dei dati, la continuità e il volume delle segnalazioni risultano significativamente superiori, mitigando le criticità legate all'elevato carico di lavoro dei clinici.

Per quanto concerne le fonti, la quota principale delle segnalazioni è ancora oggi rappresentata dai medici, che coprono l'81% del totale, confermandosi garanti dell'appropriatezza tecnica del sistema. Un dato significativo del 2025 è il rinnovato interesse alla farmacovigilanza da parte dei cittadini che, dopo la flessione post-pandemica, hanno ripreso a segnalare attivamente dimostrando una maggiore sensibilità verso la sicurezza delle terapie. È tuttavia necessario monitorare con attenzione che tale contributo sia sempre orientato alla cultura della salute condivisa e non esclusivamente dettato da finalità extra-sanitarie di tipo risarcitorio. Di contro, si osserva un coinvolgimento ancora estremamente contenuto di altre figure chiave come farmacisti e infermieri. Nonostante la loro posizione privilegiata di contatto diretto con il paziente al momento dell'erogazione o somministrazione del farmaco, il loro apporto rimane marginale e rappresenta un'area di miglioramento critica per raggiungere una reale capillarità della sorveglianza territoriale.

In linea con la letteratura internazionale, si conferma la sistematica prevalenza di segnalazioni nel sesso femminile, con un rapporto femmine-maschi di 1,42, e nelle fasce d'età adulta e anziana. Il sistema ha intercettato prevalentemente reazioni di entità moderata, con una quota di eventi non gravi superiore al 60% e tassi di risoluzione completa o miglioramento che superano complessivamente il 75%, confermando un profilo di tollerabilità dei prodotti farmaceutici coerente con le autorizzazioni all'immissione in commercio. Riguardo alle classi farmacologiche, la categoria dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori si conferma preponderante rappresentando il 35% delle segnalazioni, seguita dagli antifettivi per uso sistemico e dai farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, questi ultimi sollecitati dall'introduzione dei nuovi trattamenti antidiabetici. Sotto il profilo clinico, le reazioni sono riconducibili principalmente alle patologie della cute, a quelle gastrointestinali e allo stato generale del paziente.

Il comparto vaccinale ha risentito in modo più marcato del calo di partecipazione nazionale registrando volumi contenuti, ma la sorveglianza regionale si è riorientata con efficacia verso i vaccini virali, che coprono il 72% delle segnalazioni del settore, e batterici, con un focus specifico sulle campagne per Herpes Zoster, Pneumococco e Influenza. Resta significativa la quota di segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19 inserite per finalità amministrativo-risarcitorie, un fenomeno che richiede un'attenta decodifica per non alterare la corretta lettura epidemiologica della reattogenicità vaccinale. Per il futuro appare quindi prioritario implementare strategie che favoriscano una partecipazione più equilibrata tra le diverse aree della regione e valorizzare il ruolo del personale dedicato per garantire la regolarità dei flussi. Risulta altrettanto fondamentale promuovere la segnalazione tra i Medici di Medicina Generale e stimolare il ruolo di Farmacisti e Infermieri per intercettare gli eventi che sfuggono alla rilevazione specialistica. Infine, potenziare l'interscambio tra i dati di segnalazione e quelli di consumo farmaceutico permetterà di trasformare i numeri assoluti in tassi di incidenza, offrendo una misura scientifica della sicurezza d'uso dei farmaci in Umbria a tutela della salute pubblica.

In definitiva, i dati 2025 confermano l'efficacia del sistema umbro che, pur necessitando di un maggiore sforzo corale e organizzativo, continua a garantire un monitoraggio costante a tutela della salute pubblica.

Bibliografia

1. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85.
2. Thurmman PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;36(11):586-90
3. Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol.* 2001 May-Jun;20(3):149-52.
4. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.
5. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):143-157.
6. Lapeyre-Mestre M. Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100216. Published 2019 Nov 23.
7. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140364. Published 2021 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
8. AIFA: Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Medicinali%20sottoposti%20a%20monitoraggio%20addizionale%20-%20Approfondimenti%20EMA.pdf>
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: List of medicines under additional monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
10. AIFA "Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19-13 - 27/12/2020 - 26/09/2022."
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_13.pdf