



**REGIONE
PUGLIA**



RAPPORTO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA-PUGLIA ANNO 2018

A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza
della Regione Puglia

La stesura del presente rapporto è stata curata da:

Sharon Natasha COX (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

Giandomenico Redavid (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

Stella SAPONARO (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO – DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE E DELLO SPORT PER TUTTI

Dirigente: Dott. Paolo STELLA

Responsabile Farmacovigilanza Regione Puglia: Dott. Paolo STELLA

Referente CRFV: Dott.ssa Domenica ANCONA

Collaboratori CRFV:

Sharon Natasha COX (Centro Regionale di Farmacovigilanza-BARI Regione Puglia)

Gianluca GRIMALDI (Centro Regionale di Farmacovigilanza-ASL-BT Regione Puglia)

Annastella LONIGRO (Centro Regionale di Farmacovigilanza-ASL-BT Regione Puglia)

Roberta LUPOLI (Centro Regionale di Farmacovigilanza-ASL-BT Regione Puglia)

Giandomenico REDAVID (Centro Regionale di Farmacovigilanza-BARI Regione Puglia)

Giulia ROTONDO (Centro Regionale di Farmacovigilanza-ASL-BT Regione Puglia)

Stella SAPONARO (Centro Regionale di Farmacovigilanza-BARI Regione Puglia)

Responsabili locali di farmacovigilanza:

Padovano Margherita, AOUC Policlinico di Bari

Serinelli Adriana, ASL BA

Martina Cortelletti, EE “F. Miulli” (BA)

Trisolini Pietro, IRCCS “S. De Bellis” (BA)

Maria Ruccia, I.C.S. “S. Maugeri” (BA)

Calabrò Concetta, IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”

Santoro Michela, ASL BR

Trabacca Antonio, IRCCS “E.Medea” (BR)

Rizzi Francesca Vittoria, ASL BT

Rossanna Stea, AOU “Ospedali Riuniti di Foggia”

Rendine Maria Pia, ASL FG

Massetani Anna, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza (FG)

Montinari Caterina, ASL LE

Antonietta Giuseppa Ferraro, EE “G. Panico” (LE)

Ferri Emanuele Umberto, ASL TA

Indice

Andamento delle segnalazioni	4
Segnalazione per sesso – anno 2018	7
Segnalazione per Età – anno 2018	8
Segnalazione per fonte – anno 2018	9
Segnalazione per gravità e esito – anno 2018	14
Segnalazione per struttura sanitaria – anno 2018	17
Analisi della segnalazione per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC).....	21
Distribuzione delle reazioni avverse per SOC	22
Focus Farmaci	24
Andamento regionale delle segnalazioni	24
Segnalazioni per sesso	24
Segnalazioni per Età	25
Segnalazioni per Fonte	26
Segnalazione farmaci per gravità e esito – anno 2018	27
Segnalazioni per struttura sanitaria – anno 2018	29
Analisi della segnalazione dei Farmaci per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC).....	32
Distribuzione delle reazioni avverse da Farmaci per SOC	34
Andamento regionale delle segnalazioni	36
Analisi delle segnalazioni da Farmaco per nesso di causalità- anno 2018.....	38
Focus Progetti di Fv Attiva sui Farmaci.....	39
Conclusioni	46
Indice delle Figure	49
Indice delle Tabelle	51

Andamento delle segnalazioni

Nella presente relazione vengono illustrati i dati relativi alle segnalazioni delle sospette reazioni avverse a farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) e vaccini (*Adverse Event Following Immunization*, AEFI) effettuate in Regione Puglia nell'anno 2018. L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla piattaforma Vigisegn (aggiornata al 31/01/2019), per data di inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) a partire dal 1 gennaio al 31 dicembre 2018.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella RNF **1.209** schede di sospette ADR/AEFI, di cui 351 segnalazioni (29.0% del totale) riguardano reazioni gravi.

Il tasso di segnalazione è pari a 299 per milione di abitanti, mantenendosi appena al di sotto del Gold Standard di 300 segnalazioni per milione di abitanti, rappresentativo di un efficiente sistema di farmacovigilanza come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Popolazione:	4.048.242 (fonte ISTAT 2018)
N° schede pervenute:	1.209
Tasso di segnalazione:	299 segnalazioni/milione di ab.
Schede con reazioni gravi:	351 (29.0%)

L'andamento del numero assoluto delle ADR/AEFI nel periodo 2008-2018 è illustrato nel seguente Figura 1:

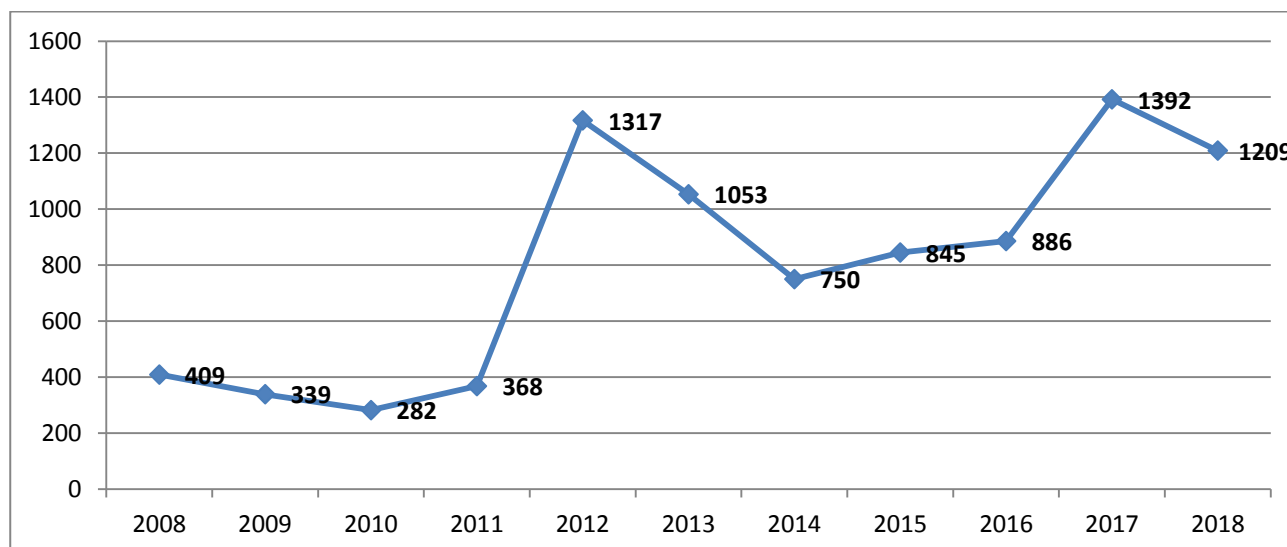


Figura 1 - Andamento temporale del numero di segnalazioni (ADR/AEFI) per anno (2008-2018) – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Come si può notare il maggior numero di segnalazioni è quello riscontrato negli anni 2012, 2017, 2018 periodo in cui sono stati avviati i progetti di farmacovigilanza attiva.

Rispetto all'anno precedente, il numero di segnalazioni è diminuito del 13.1% e parallelamente il tasso di segnalazione è passato da 343 segnalazioni per milione di abitanti nel 2017 a 299 nel 2018. Questo *trend* negativo è stato registrato anche in altre realtà Italiane: infatti, 13 sono le Regioni/Province autonome di Trento e Bolzano che registrano questo decremento del tasso di segnalazione (Tabella 1).

Regione sanitaria fonte primaria	2017	2018	Δ% 2018/2017	2017	2017	2018	2018
	Numero casi	Numero casi		Popolazione	Tasso segnalazione (per milione di abitanti)	Popolazione	Tasso segnalazione (per milione di abitanti)
ABR	327	243	-25,7%	1.322.247	247	1.315.196	185
BAS	173	136	-21,4%	570.365	303	567.118	240
CAL	644	1.036	60,9%	1.965.128	328	1.956.687	529
CAM	5.600	5.422	-3,2%	5.839.084	959	5.826.860	931
EMI	4.778	5.805	21,5%	4.448.841	1.074	4.452.629	1.304
FRI	1.585	1.897	19,7%	1.217.872	1.301	1.215.538	1.561
LAZ	2.154	1.342	-37,7%	5.898.124	365	5.896.693	228
LIG	563	455	-19,2%	1.565.307	360	1.556.981	292
LOM	9.176	13.361	45,6%	10.019.166	916	10.036.258	1.331
MAR	636	619	-2,7%	1.538.055	414	1.531.753	404
MOL	76	73	-3,9%	310.449	245	308.493	237
NNN	3.575	10.040	180,8%	/	/	/	/
PAB	297	216	-27,3%	524.256	567	527.750	409
PAT	210	204	-2,9%	538.604	390	539.898	378
PIE	3.093	2.667	-13,8%	4.392.526	704	4.375.865	609
PUG	1.392	1.209	-13,1%	4.063.888	343	4.048.242	299
SAR	518	462	-10,8%	1.653.135	313	1.648.176	280
SIC	2.931	2.429	-17,1%	5.056.641	580	5.026.989	483
TOS	6.231	7.185	15,3%	3.742.437	1.665	3.736.968	1.923
UMB	353	409	15,9%	888.908	397	884.640	462
VAL	79	290	267,1%	126.883	623	126.202	2.298
VEN	5.558	5.191	-6,6%	4.907.529	1.133	4.905.037	1.058
ITALIA	49.949	60.691	21,5%	60.589.445	824	60.483.973	1.003

Tabella 1 - Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2017 e nel 2018 per Regione – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Tuttavia, il numero di segnalazioni e il tasso di segnalazione globale in Italia è in aumento rispetto al 2017 con un +21.5% di segnalazioni e una popolazione praticamente costante.

Si registra un aumento del 180.8% delle segnalazioni per le quali si perde la tracciabilità della Regione di appartenenza del segnalatore.

Complessivamente, nel 2018 il 42.7% delle segnalazioni sono spontanee, mentre il 57.0% sono riconducibili a segnalazioni “da studio”, provenienti principalmente da progetti di farmacovigilanza attiva e lo 0.3% imputabili ad usi individuali (uso compassionevole) (Figura 2). Si denota un sostanziale decremento delle segnalazioni spontanee (-45%) rispetto all'anno precedente (Tabella 2).

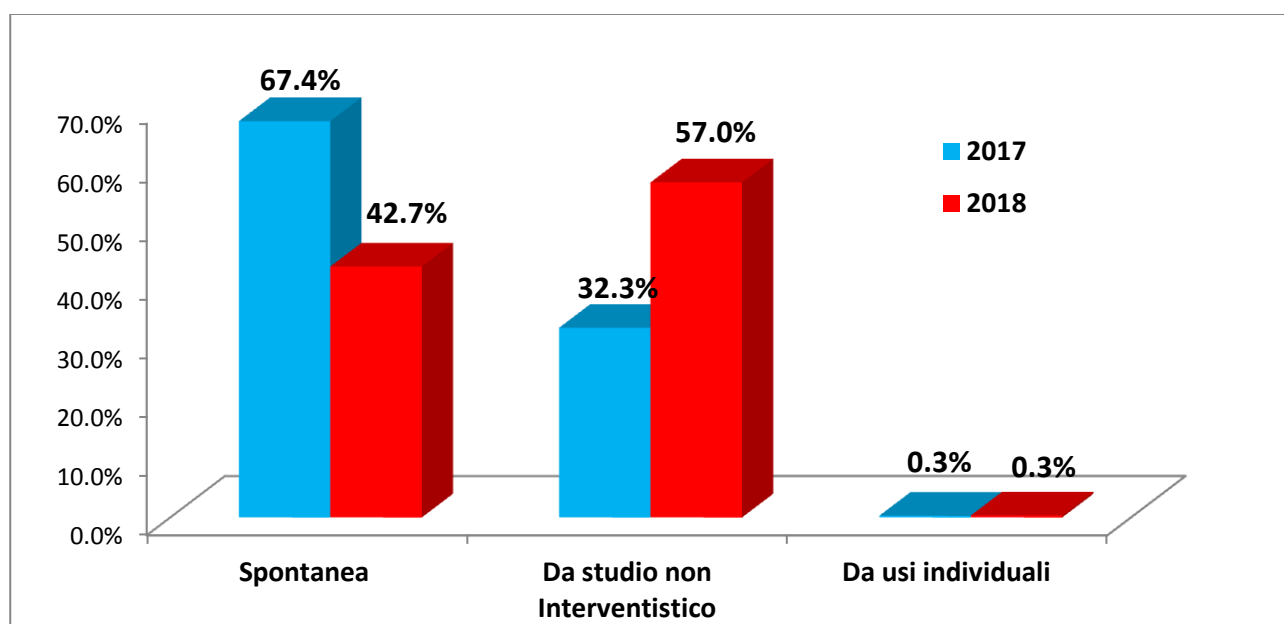


Figura 2- Andamento temporale del tipo di segnalazione nel 2017 e nel 2018 – Regione Puglia - fonte RNF.

Anno	Spontanea	Da studio non Interventistico	Da usi individuali	Totale
2017	939	449	4	1392
2018	516	689	4	1209
Δ%	-45%	53%	0	-13%

Tabella 2 - Confronto numero segnalazioni 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia - fonte RNF.

Il 55.8% del totale delle segnalazioni sono state inviate tramite il portale web “Vigifarmaco”: il dato è in costante incremento visto che si è passati da 22 segnalazioni nel 2016, a 527 nel 2017, fino ad arrivare a 674 segnalazioni nel 2018 (Figura 3).

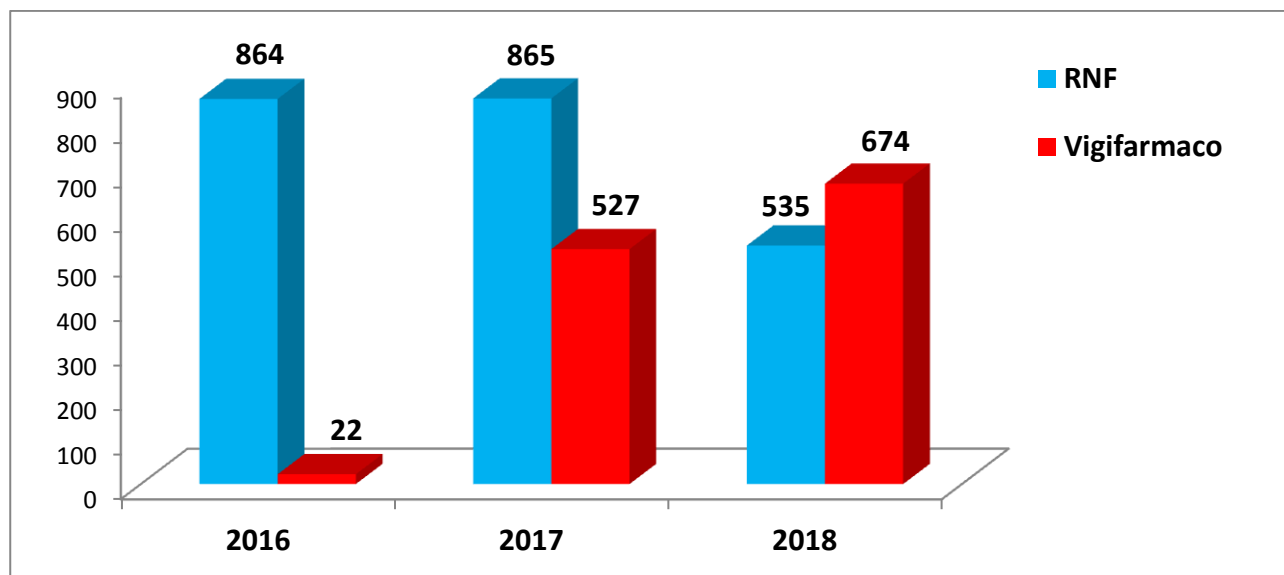


Figura 3 - Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco negli anni 2016, 2017, 2018 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazione per sesso – anno 2018

L'analisi delle segnalazioni per sesso evidenzia un numero pressoché identico di reazioni relative a soggetti di sesso femminile (586 schede, pari al 48.5% del totale) rispetto a quelle riguardanti i pazienti maschi (589 schede, pari al 48.7% del totale), per le restanti 34 schede il segnalatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR.

Nel 2017 c'è stata una leggera prevalenza di segnalazioni riguardanti le donne (747 su 1392, pari al 53.7%) rispetto agli uomini (603, pari al 43.3%). Sono state 43 le schede per cui il segnalatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR.

Segnalazione per Età - anno 2018

L'analisi delle segnalazioni per fascia d'età evidenzia che la maggior parte riguarda "l'infante e bambino", questo dato risente delle segnalazioni provenienti dal progetto di farmacovigilanza attiva (n=638). Escludendo queste ultime segnalazioni, il dato si adegua a quello nazionale dove la segnalazione spontanea si concentra su adulti (n=207) ed anziani (203): i primi rappresentano i maggiori utilizzatori di farmaci e gli ultimi sono caratterizzati da co-morbidità e politerapie farmacologiche (Figura 4).

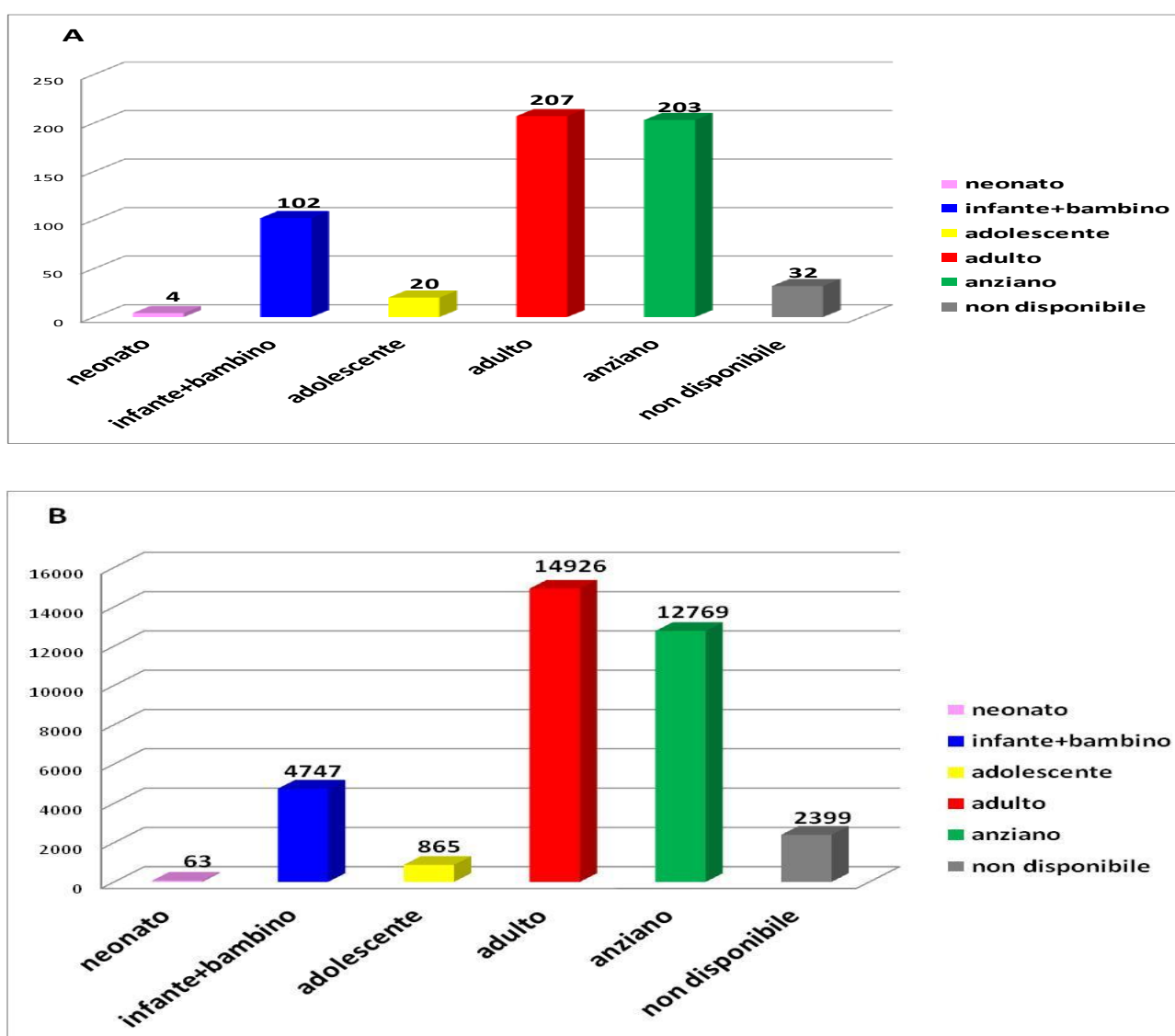


Figura 4 - Sospette ADR/AEFI per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia 2018 (A) in Italia (B) - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Si registra un sostanziale decremento delle segnalazioni per tutte le fasce d'età rispetto al 2017, eccetto per quanto concerne gli adolescenti, per i quali si ha un aumento del 43% (Tabella 3); su 20 segnalazioni riguardanti gli adolescenti, 15 hanno come oggetto i vaccini e , in particolare, quello anti- meningococco (9)

Anno	Neonato	Infante+bambino	Adolescente	Adulto	Anziano	Non disponibile	Totale
2017	5	172	14	447	332	88	1058
2018	4	102	20	207	203	32	568
Δ%	-20%	-41%	43%	-54%	-39%	-64%	-46%

Tabella 3 - Confronto numero segnalazioni 2017 vs 2018 e delta percentuale per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia - fonte RNF.

Segnalazione per fonte – anno 2018

La distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) in base alla tipologia del segnalatore viene riportata nella Figura 5: i farmacisti rappresentano la categoria che maggiormente ha contribuito (poco più della metà delle schede proviene da loro); il 36% delle segnalazioni ha come fonte un medico, mentre molto esiguo risulta essere il numero di segnalazioni pervenute da “altro operatore sanitario” e da paziente/cittadino (6% e 5% rispettivamente).

La percentuale dei farmacisti si registra in costante aumento negli ultimi anni poiché è la figura professionale maggiormente coinvolta nei progetti di farmacovigilanza attiva.

Nella tabella 4 viene confrontato il numero di schede per tipologia di segnalatore nel 2017 e nel 2018. Mentre le segnalazioni provenienti da medici sono rimaste sostanzialmente invariate, nel 2018 si è registrato un incremento di quelle provenienti da farmacisti (+32%) e una considerevole diminuzione di quelle provenienti da “altro operatore sanitario” e da “paziente/cittadino”, rispettivamente -64% e -76%.

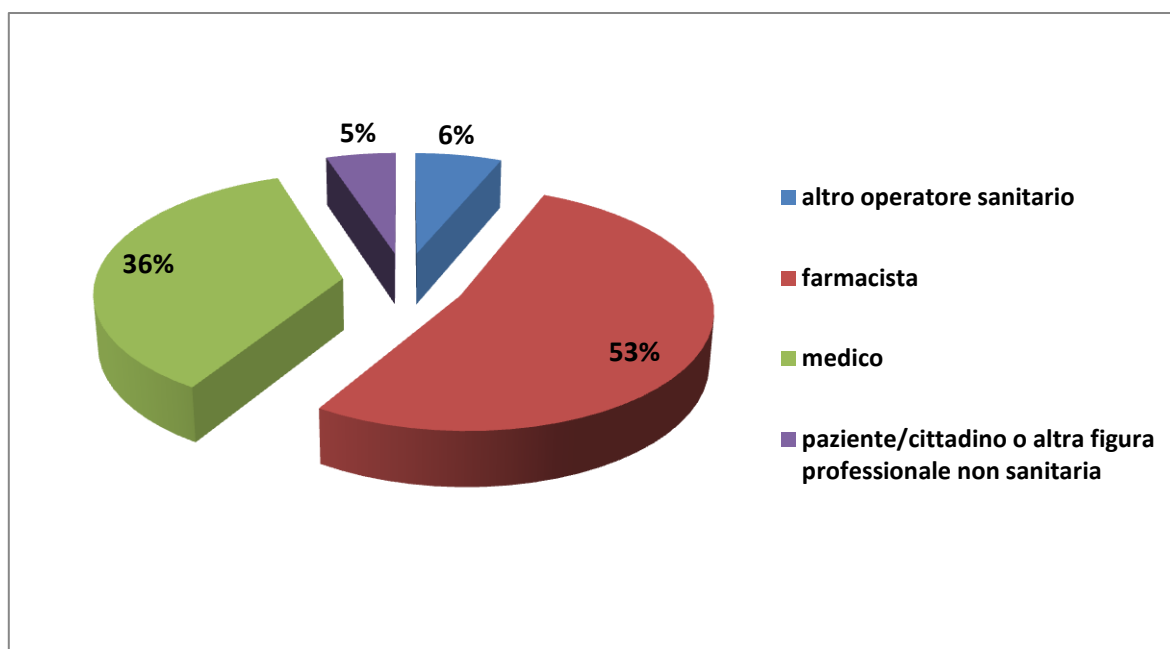


Figura 5 – Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2018 in base alla tipologia di segnalatore – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Anno	Altro operatore sanitario	Farmacista	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	Non disponibile	Totale
2017	211	482	443	254	2	1392
2018	77	635	435	62	0	1209
Δ%	-64%	32%	-2%	-76%	-100%	-13%

Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

La maggior parte ($390/435=89.6\%$) delle segnalazioni che hanno come fonte primaria un medico sono spontanee, 36 da studio non interventistico, 3 da uso compassionevole, mentre per 6 schede non è stata specificata la tipologia della segnalazione. Il 47.5% (206) delle schede riportano reazioni avverse classificate come gravi. Inoltre, tutti i decessi segnalati in Puglia ($n=10$) hanno come fonte un medico.

Delle 435 schede segnalate da medici, il 90% sono state segnalate da medici ospedalieri e solo il restante 10% (43 schede) da medici di medicina generale e pediatri (MMG e

PLS). I medici di base che hanno segnalato sono solamente 32 che, considerando i 3796 medici con incarico di titolarità registrati nel sistema informativo sanitario regionale della Regione Puglia (Edotto), corrispondono allo 0.8% del totale. Il dato conferma, ancora una volta, il contributo ridotto dei MMG rispetto ai medici ospedalieri.

Anche nel 2017 le segnalazioni da medici di base sono state poche (43), corrispondenti al 9.7% del totale che hanno come fonte un medico.

Delle 635 segnalazioni provenienti da farmacisti, 609 sono riconducibili al progetto di farmacovigilanza attiva 'Sorveglianza post-marketing degli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di vaccini in età pediatrica', mentre solo 26 sono spontanee. Tra queste ultime, 3 provengono dai farmacisti del CRFV, 17 da farmacie private, 5 dai Servizi Farmaceutici delle varie ASL e solo da un farmacista ospedaliero. Delle 17 segnalazioni che hanno come fonte una farmacia privata convenzionata, il 50% circa (8 casi) proviene dalla provincia di Bat ed in particolare da un'unica farmacia. Le restanti provengono 4 dalla provincia di Lecce, 2 da quella di Brindisi e una ciascuna per le altre 3 province Pugliesi.

I Servizi Farmaceutici che hanno effettuato segnalazioni appartengono alla ASL BA (2 schede), alla ASL FG (2 schede) e alla ASL BR (1 scheda).

È evidente come il numero di segnalazioni spontanee provenienti dai farmacisti sia molto esiguo rispetto alle potenzialità.

Confrontando questi risultati con quelli del 2017 emerge una netta riduzione della segnalazione spontanea da parte di tutte le categorie di farmacisti (Tabella 5). Nel 2017 le segnalazioni spontanee erano il 27.8% del totale delle schede provenienti da farmacisti (134 su 482), mentre nel 2018 raggiungono solo il 4.1% (26 su 635). Il calo più drastico e significativo si è avuto per i farmacisti ospedalieri, che sono passati da 83 segnalazioni nel 2017 a 1 nel 2018. In particolare è venuto meno il contributo del Policlinico di Bari, il quale nel 2017 contribuiva con 80 segnalazioni da parte dei suoi farmacisti strutturati o specializzandi; il numero si è ridotto ad 1 nel 2018. Assente il contributo dei farmacisti delle altre strutture ospedaliere, tanto nel 2017 tanto nel 2018.

Nel 2017 per quanto riguarda i farmacisti territoriali, 3 segnalazioni provenivano dalla ASL BA, 4 dalla ASL BR e 4 dalla ASL LE. Delle 40 schede aventi come fonte un farmacista privato convenzionato, 15 provenivano dalla provincia di Bari, 14 dalla provincia di Bat (di cui 10 riconducibili ad una sola farmacia, la stessa del 2018), 4 da quella di Foggia, 3 da

quella di Lecce e 1 da quella di Brindisi (alle quali si deve aggiungere una scheda di cui non si riesce ad attribuire la provincia di provenienza).

Anno	Farmacisti Territoriali	Farmacisti Ospedalieri	Farmacisti privati	Tot. Spontanee
2017	11	83	40	134
2018	5	1	17	26
Δ%	-55%	-99%	-56%	-80%

Tabella 5 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) spontanee nel 2017 vs 2018 in Puglia suddivise per categoria di farmacista segnalatore - fonte RNF.

Per quanto concerne le segnalazioni da “Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria”, nel 2018 sono state 62 e con un decremento del 76% rispetto al 2017 (n=253). Questo decremento potrebbe essere dovuto all’entrata in vigore il 22/11/2017 del “*Simplified Electronic Reporting*” con il quale i titolari di AIC segnalano direttamente in EV e non più tramite i RLFV (Figura 6).

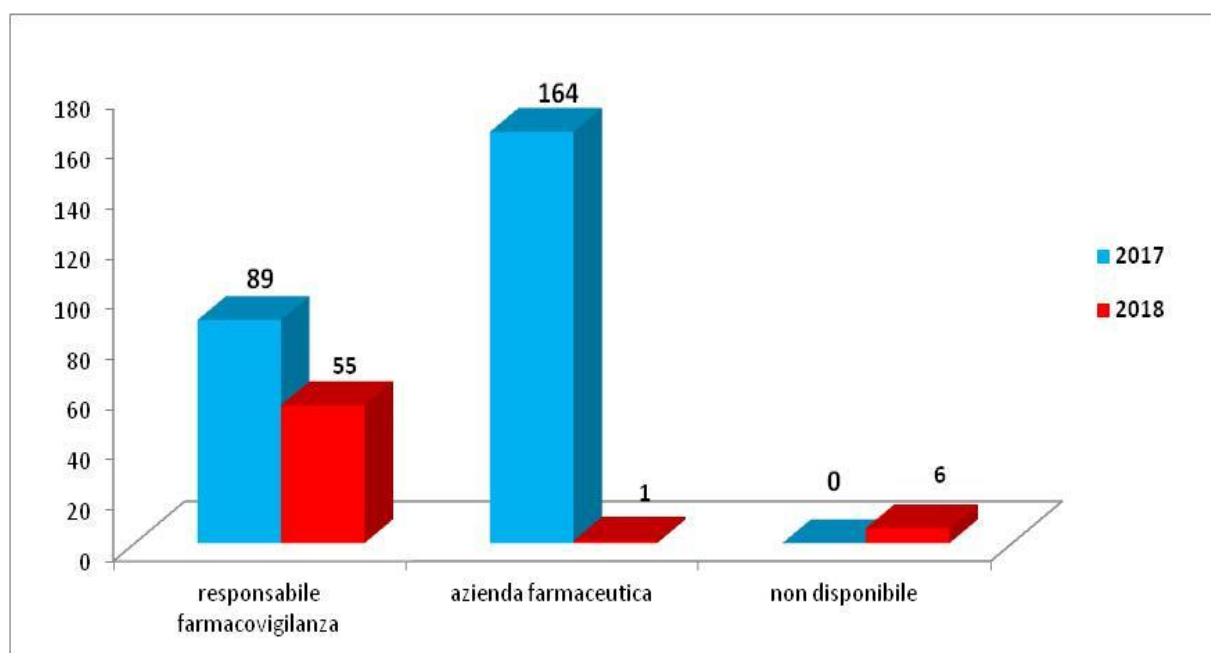


Figura 6 - Confronto della distribuzione delle segnalazioni delle sospette ADR provenienti da “Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria” in base alla tipologia di Receiver nel 2017 vs 2018 - Regione Puglia - fonte RNF.

Per consentire una più accurata valutazione della tipologia di medico e farmacista che ha effettuato la segnalazione, le schede (escluse le schede gestite dal CRFV e da EV) sono state valutate singolarmente e suddivise per provincia di segnalazione (Figura 7). L'esclusione delle segnalazioni inserite in EV è motivata dal fatto che da novembre 2017 la nuova normativa EMA prevede l'inserimento dei CIOMS direttamente in *EudraVigilance* (EV) senza il tramite dei responsabili locali di Farmacovigilanza (RLFV), e dunque è più difficile evincerne la provincia di provenienza.

Le province da cui pervengono la maggior parte delle segnalazioni sono Bari e Lecce. Dalla prima sono pervenute 343 segnalazioni di cui 199 da medici, 98 da farmacisti e 46 da "altro operatore sanitario" e cittadini. Per la provincia di Lecce sono state inserite 283 segnalazioni di cui 219 provenienti da farmacisti e 51 da medici, mentre le restanti 13 da "altro operatore sanitario" e cittadini (Figura 7). Anche per la provincia di Taranto il numero di segnalazioni provenienti da farmacisti è stato notevolmente superiore a quelle provenienti da medici (156 vs 32).

Per le province di Foggia, Bat e Brindisi si registra un numero inferiore di segnalazioni che potrebbe essere motivato dal numero più modesto di abitanti per le province di Brindisi e Bat, mentre per la provincia di Foggia si auspica una maggiore sensibilizzazione alla segnalazione essendo la terza provincia per numero di abitanti in Puglia .

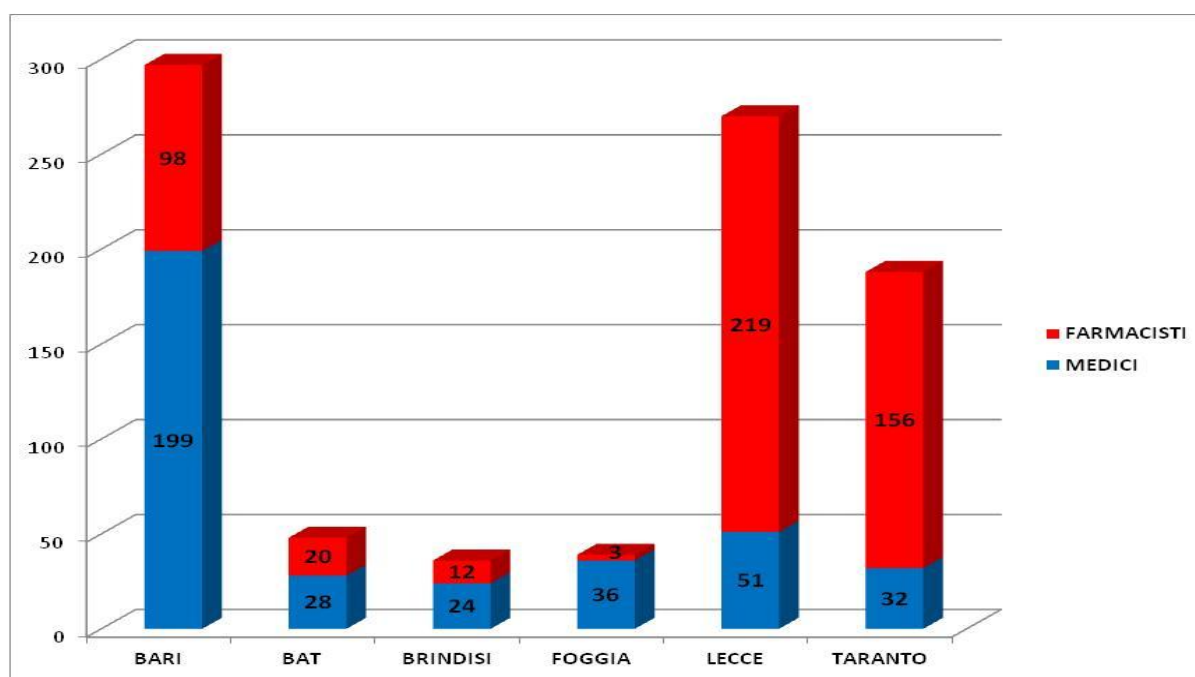


Figura 7 - Distribuzione per provincia delle sospette ADR/AEFI segnalate da medici e farmacisti nel 2018 - Regione Puglia - fonte RNF.

Segnalazione per gravità e esito - anno 2018

La distribuzione delle sospette ADR/AEFI inserite nella RNF classificate per gravità nell'anno 2018 è descritta nella Figura 8: il 70% delle sospette ADR (845 schede) sono risultate “NON GRAVI” e il **29%** (351 schede) “**GRAVI**”; infine, per l’1% delle segnalazioni (13 schede) non è stata indicata la gravità.

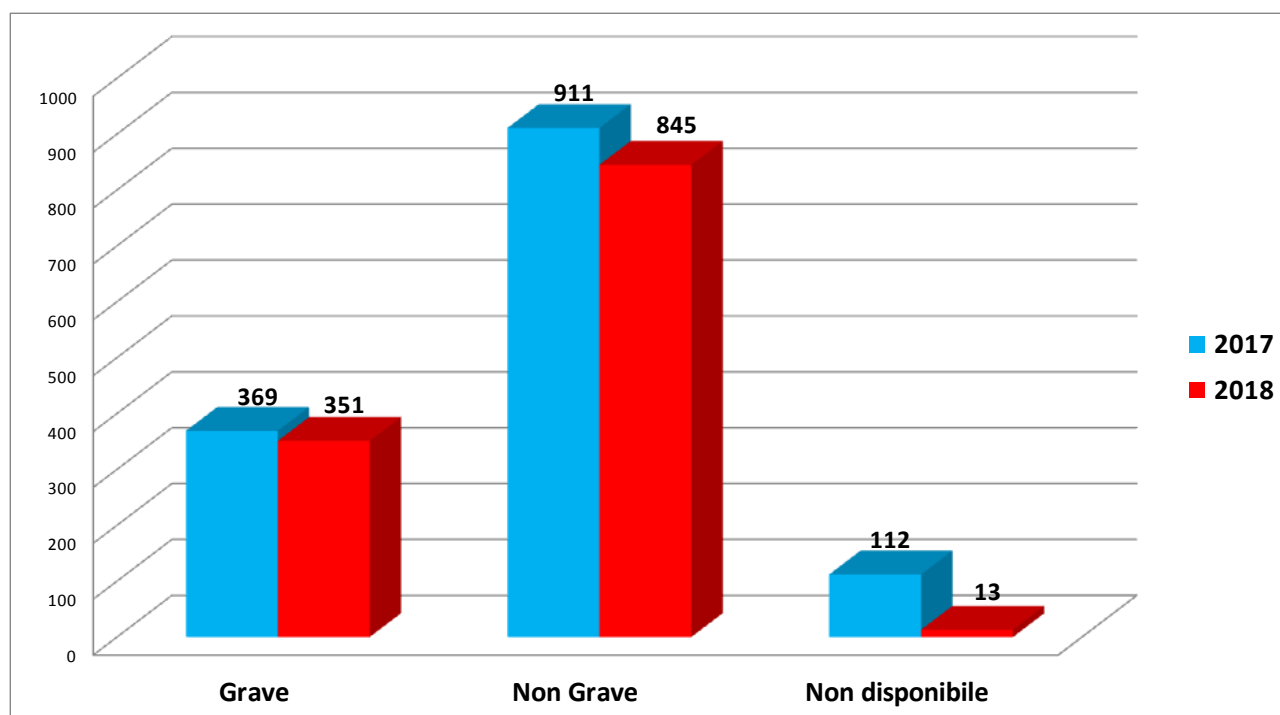


Figura 8 - Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Anno	Grave	Non Grave	Non disponibile	Totale
2017	369	911	112	1392
2018	351	845	13	1209
Δ%	-5%	-7%	-88%	-13%

Tabella 6 - Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF.

Dal confronto delle segnalazioni avvenute nel 2018 rispetto al 2017, emerge un lieve decremento del numero assoluto di segnalazioni gravi (-5%), ma un leggero aumento in termini di percentuale rispetto al totale (26.4% nel 2017 vs 29.0% nel 2018).

Inoltre, si evince una migliore definizione della reazione avversa stessa in quanto il numero delle schede non definite sono diminuite del -88% (Tabella 6).

Nello specifico, delle 351 ADR/AEFI gravi del 2018, la maggior parte, pari al 59.8% (210 schede), riguarda “altra condizione clinicamente rilevante”, a seguire “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione” con il 31.6% (111 schede) e “pericolo di vita” con 4.3% (15 schede) (Figura 9).

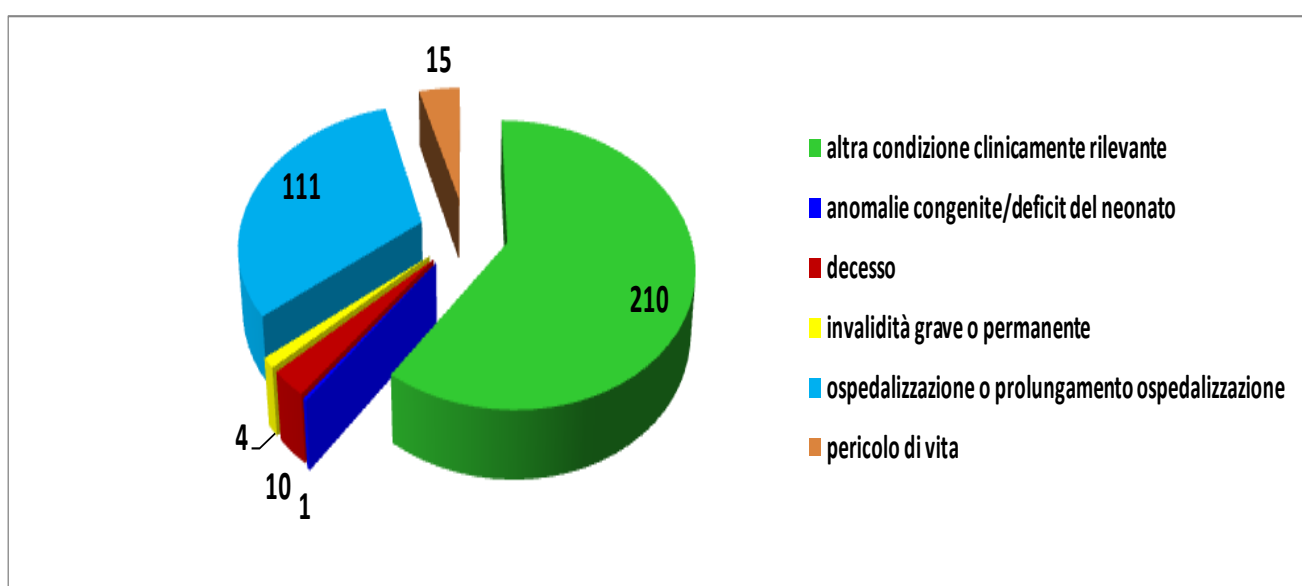


Figura 9 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI gravi in base al criterio di gravità - Regione Puglia - fonte RNF.

Per quanto riguarda l'esito delle ADR/AEFI, nel 66% dei casi (799 schede) c'è stata guarigione completa, nel 9% (111 schede) miglioramento, nel 6% (77 schede) il soggetto non è ancora guarito al momento della segnalazione, nel 2% (21 schede) c'è stata risoluzione con postumi e nell' 1% dei casi (10 schede) esito fatale (Figura 10). Infine, nel 16% dei casi (191 schede) l'esito della reazione non è disponibile, mostrando così una netta riduzione rispetto all'anno precedente (-55%), indice di un buon lavoro svolto dai RLFV nell'effettuare il *follow up* delle ADR/AEFI (Tabella 7).

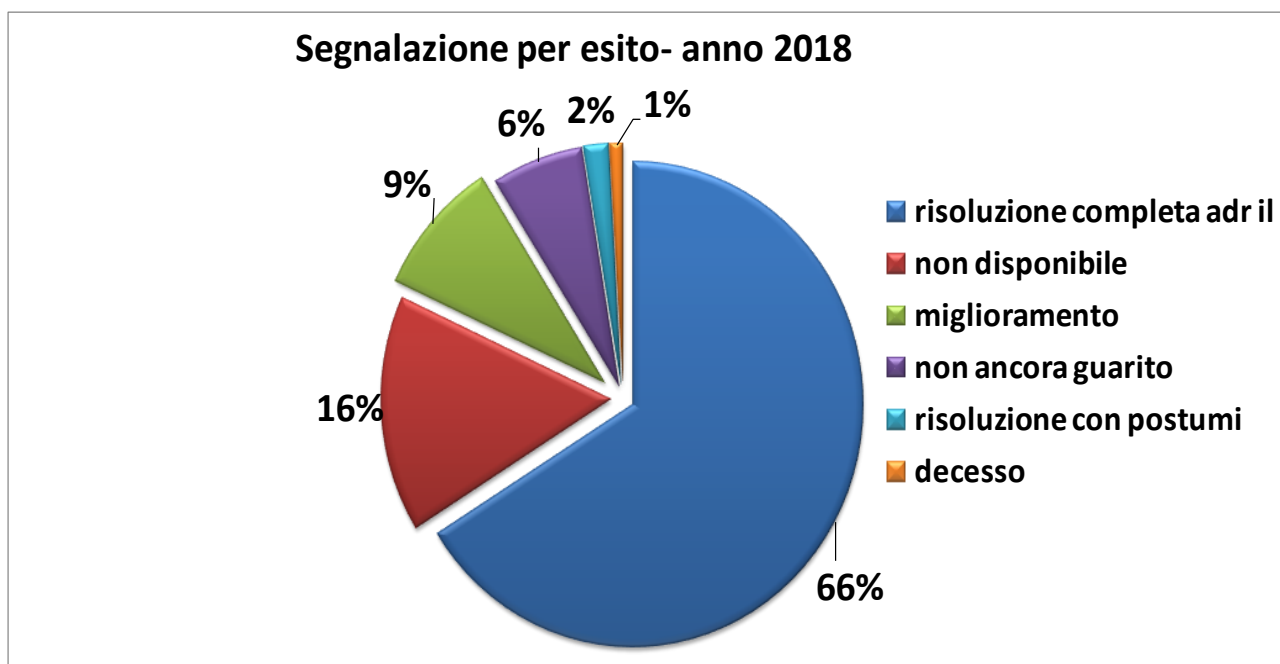


Figura 10 - Distribuzione delle sospette ADR per esito reazione nel 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Esito	2017	2018	$\Delta\%$
Risoluzione completa adr	689	799	16%
Non disponibile	427	191	-55%
Miglioramento	151	111	-26%
Non ancora guarito	85	77	-9%
Risoluzione con postumi	24	21	-13%
Decesso	16	10	-38%
Totale ADR/AEFI	1392	1209	-13%

Tabella 7 - Segnalazioni per Esito nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

La maggior parte dei casi di decesso sono stati segnalati in maniera spontanea (9 casi su 10), mentre un caso è conseguente ad un uso individuale (uso compassionevole). Tutte le

segnalazioni sono state effettuate da medici, in 7 casi erano specialisti ospedalieri, in 1 caso è stato riportato dal MMG e nei restanti 2 casi non è deducibile la tipologia di medico. Queste ultime due segnalazioni si riferiscono entrambi comunque allo stesso caso.

L'algoritmo di Naranjo è stato applicato solamente per 5 ADR (4 possibile, 1 Probabile) poiché le restanti schede sono state segnalate direttamente su EV e non prevedono la valutazione del nesso di causalità. Per una scheda è in corso il *follow up* poiché non si avevano tutte le informazioni per valutare correttamente il caso.

Dei 4 casi inseriti direttamente in EV, 3 riguardano sanguinamento correlato ai farmaci Pradaxa[®] (1) e Praxbind[®] (2) per le quali l'Azienda farmaceutica ritiene ci sia una ragionevole associazione causale con la morte dei pazienti. 2 di queste segnalazioni sono riconducibili allo stesso soggetto.

Una scheda riguarda la progressione di malattia in seguito all'utilizzo di Cabometyx[®] che di lì a 2 mesi ha portato alla morte del paziente.

Segnalazione per struttura sanitaria – anno 2018

Di seguito viene riportato distribuzione percentuale delle segnalazioni effettuate nel 2018 da tutte le Aziende Sanitarie Locali, Ospedaliere e dagli IRCCS della Regione Puglia. Le Aziende Sanitarie con il maggior numero di segnalazioni per il 2018 sono state l'ASL LE, ASL TA, e ASL BA, rispettivamente con 281 (23.2% del totale delle schede inserite in RNF), 221 (18.3% del totale) e 218 segnalazioni (18% del totale) (Figure 11 e 12 e Tabella 8).

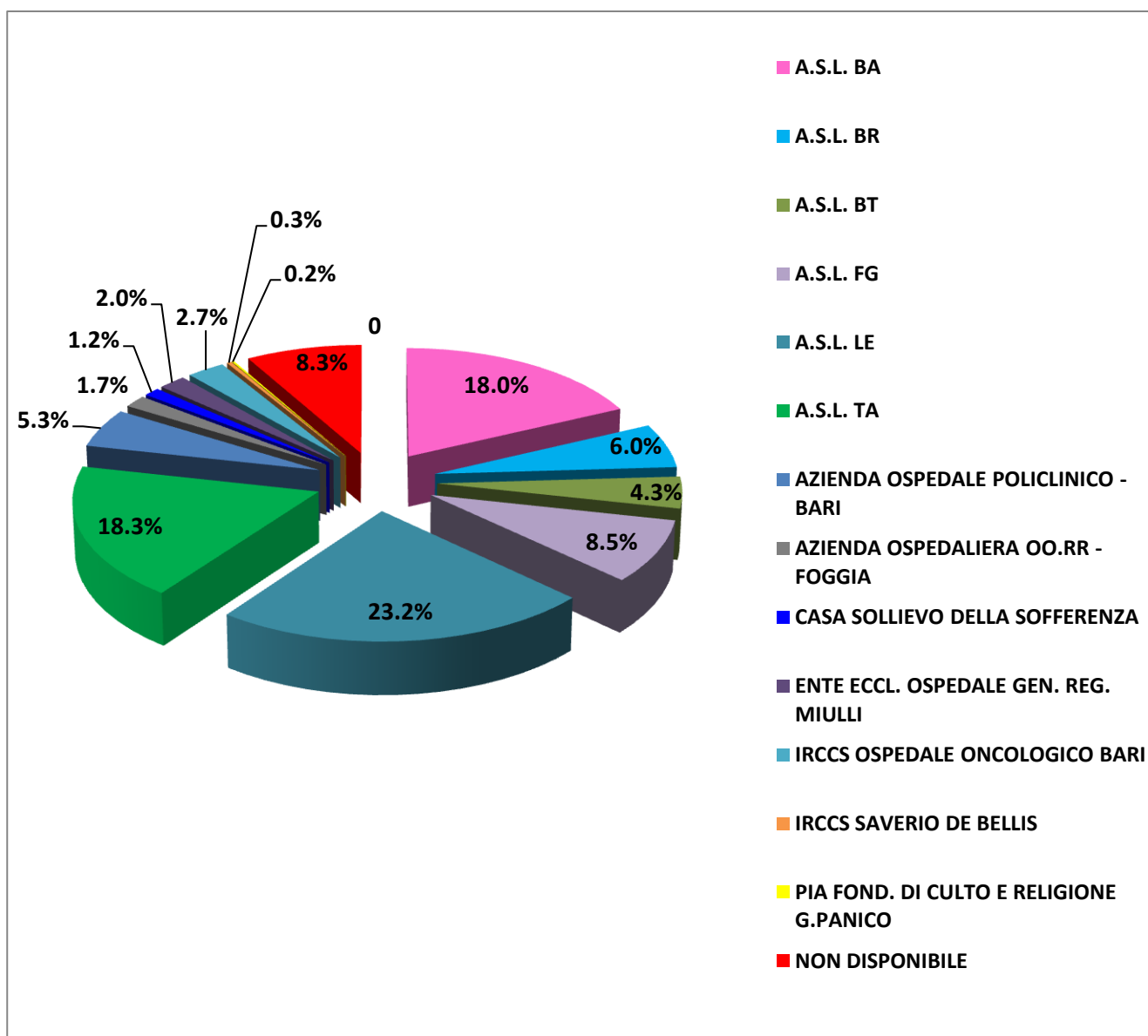


Figura 11 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2018 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

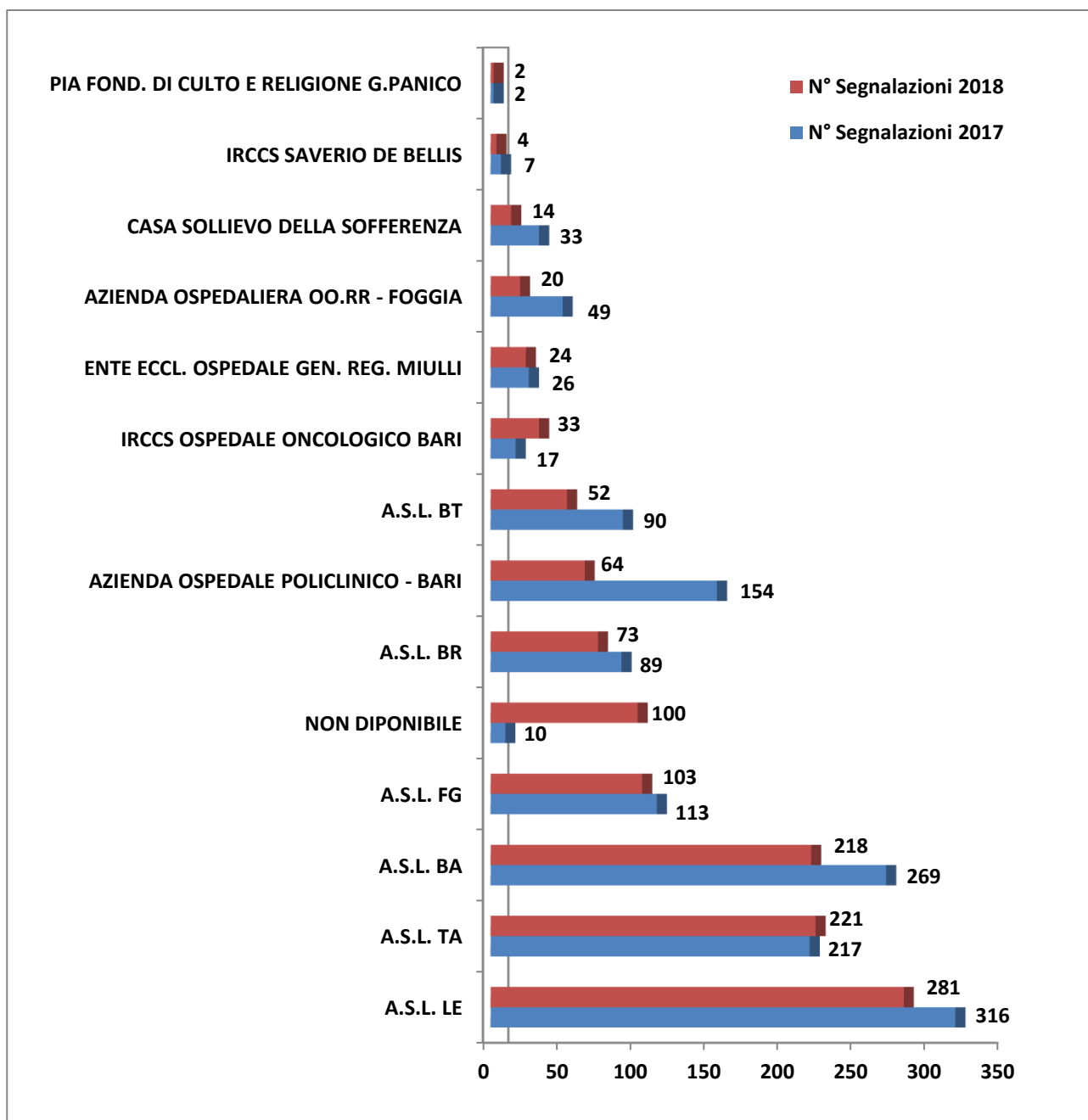


Figura 12 – Confronto distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2018 rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Rispetto al 2017, per tutte le ASL e le Aziende Ospedaliere si è avuta una riduzione del numero di segnalazioni effettuate. Si è riscontrato un notevole incremento solo per l'IRCCS "Giovanni Paolo II" (+94%) (Tabella 8).

Importante anche la quota di segnalazioni per la quale non è possibile ricavare la struttura sanitaria di appartenenza e il considerevole aumento che ha avuto rispetto al 2017 (Tabella 8): ciò potrebbe essere dovuto, ancora una volta, all'entrata in vigore il 22/11/2017 del “*Simplified Electronic Reporting*” con il quale le aziende farmaceutiche inseriscono le segnalazioni direttamente in *Eudravigilance*.

Struttura sanitaria fonte primaria	N° Segnalazioni 2017	N° Segnalazioni 2018	Δ%	Casi gravi 2018 (%)
A.S.L. BA	269	218	-19%	51 (23)
A.S.L. BR	89	73	-18%	20 (27)
A.S.L. BT	90	52	-42%	15 (29)
A.S.L. FG	113	103	-9%	20 (19)
A.S.L. LE	316	281	-11%	71 (25)
A.S.L. TA	217	221	2%	32 (14)
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	154	64	-58%	34 (53)
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR. - FOGGIA	49	20	-59%	8 (40)
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	33	14	-58%	7 (50)
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	26	24	-8%	12 (50)
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	17	33	94%	16 (48)
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	7	4	-43%	18 (25)
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	2	0%	2 (100)
NON DIPONIBILE	10	100	900%	62 (62)
TOTALE	1392	1209	-13%	351 (29)

Tabella 8 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2017 e 2018, delta percentuale rispetto al 2017 e numero di casi gravi nel 2018 con relativa percentuale per ogni struttura - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Analisi della segnalazione per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)

Le segnalazioni pervenute sono state analizzate anche in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto, facendo riferimento al primo livello ATC.

Ogni scheda di segnalazione può riportare più farmaci sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo il numero delle segnalazioni raggruppate per ATC potrebbe risultare maggiore del numero di schede totali pervenute (1220 vs 1209).

Il maggior numero di segnalazioni nel 2018 è associato all'uso dei farmaci della classe ATC J "Antimicrobici generali per uso sistemico" con 838 segnalazioni. A seguire si ritrovano i farmaci della classe L "Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con 165 segnalazioni; poi i farmaci della classe ATC B "Sangue ed organi emopoietici" con 61 segnalazioni, poi ATC N "Sistema nervoso" con 28 segnalazioni e ATC V "Vari" con 28 segnalazioni (Tabella 9).

In particolare analizzando l'ATC "J" fino al secondo livello, si riscontra che il maggior numero di segnalazioni 775 (93%) si riferiscono alla classe J07-Vaccini. Bisogna precisare che 638 su 775 (82%) delle segnalazioni totali derivano dal progetto regionale di farmacovigilanza attiva "Sorveglianza Post Marketing degli Eventi Avversi conseguenti alla somministrazione di Vaccini in Età Pediatrica" partito il 15 maggio 2017.

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2017	2018	Δ%
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	602	838	39%
L-Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	441	165	-63%
B-Sangue ed organi emopoietici	56	61	9%
N-Sistema nervoso	66	28	-58%
V-Vari	48	26	-46%
M-Sistema muscolo-scheletrico	30	24	-20%
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	33	16	-52%
C-Sistema cardiovascolare	25	11	-56%
R-Sistema respiratorio	15	10	-33%
G-Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	17	9	-47%
H-Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	41	6	-85%
D-Dermatologici	8	3	-63%
S-Organi di senso	2	2	0%
Non disponibile	33	21	-36%
TOTALE	1417	1220	-14%

Tabella 9 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per classe ATC - Regione Puglia - anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Distribuzione delle reazioni avverse per SOC

Come si evince dalla tabella 10 sottostante il 30.8% delle reazioni avverse segnalate riguarda “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, imputabili soprattutto alle vaccinazioni. Altri organi/apparati maggiormente colpiti dalle ADR sono la cute e il tessuto sottocutaneo (15.8% del totale) e l'apparato gastrointestinale (12.1%); i disturbi psichiatrici rappresentano la quarta tipologia di reazioni avverse più segnalate con

l'11.3% del totale. Ovviamente il numero di reazioni avverse riportate è superiore al numero di schede presenti in RNF poiché una segnalazione può riguardare più ADR.

SOC	N°	%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	678	30,8%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	349	15,8%
Patologie gastrointestinali	267	12,1%
Disturbi psichiatrici	249	11,3%
Patologie del sistema nervoso	90	4,1%
Patologie del sistema emolinfopoietico	83	3,8%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	72	3,3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	68	3,1%
Infezioni ed infestazioni	62	2,8%
Patologie vascolari	59	2,7%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	55	2,5%
Esami diagnostici	45	2,0%
Patologie cardiache	19	0,9%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	19	0,9%
Patologie dell'occhio	17	0,8%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	14	0,6%
Patologie renali e urinarie	14	0,6%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10	0,5%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	8	0,4%
Patologie epatobiliari	7	0,3%
Procedure mediche e chirurgiche	5	0,2%
Problemi di prodotto	4	0,2%
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0,1%
Disturbi del sistema immunitario	3	0,1%
Patologie endocrine	2	0,1%

Tabella 10 - Distribuzione delle segnalazioni (ADR/AEFI) per apparato colpito (SOC = *System Organ Class*)
– Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Focus Farmaci

In questa sezione viene riportata un'analisi delle segnalazioni riferite ai soli farmaci nell'anno 2018.

Andamento regionale delle segnalazioni

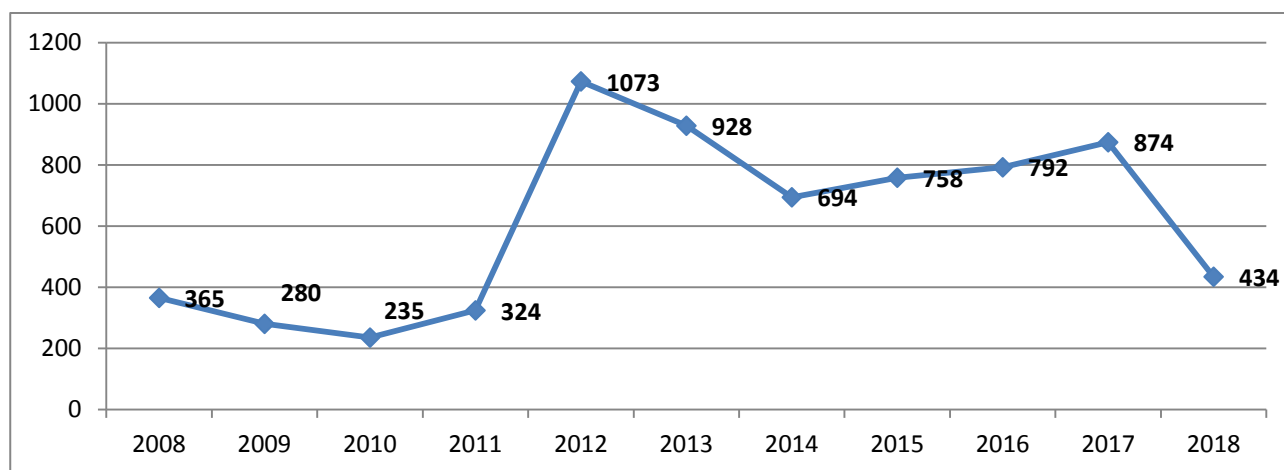


Figura 13 - Andamento temporale del numero di segnalazioni riguardanti Farmaci (2008-2018) in Puglia – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella RNF **434** schede di ADR a farmaci, con una riduzione del 50% rispetto al 2017. Come evidente dalla figura 11, nel 2018 si è scesi a livelli che non si osservavano da 7 anni (Figura 13).

Segnalazioni per sesso

L'analisi delle segnalazioni per sesso evidenzia un numero di reazioni avverse a farmaci praticamente identico tra soggetti di sesso femminile (218 schede) e maschi (204 schede). Nel 2017 le segnalazioni riguardanti le donne erano 497, 360 quelle riguardanti i maschi (con una diminuzione del 56% e del 43% rispettivamente).

Per 12 schede l'operatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR (erano 16 nel 2017).

Segnalazioni per Età

Il numero di segnalazioni suddiviso per fascia d'età si adegua all'andamento nazionale con 195 schede per gli adulti e 196 per gli anziani: i primi rappresentano i maggiori utilizzatori di farmaci e gli ultimi sono caratterizzati da co-morbidità e politerapie farmacologiche (Figura 14).

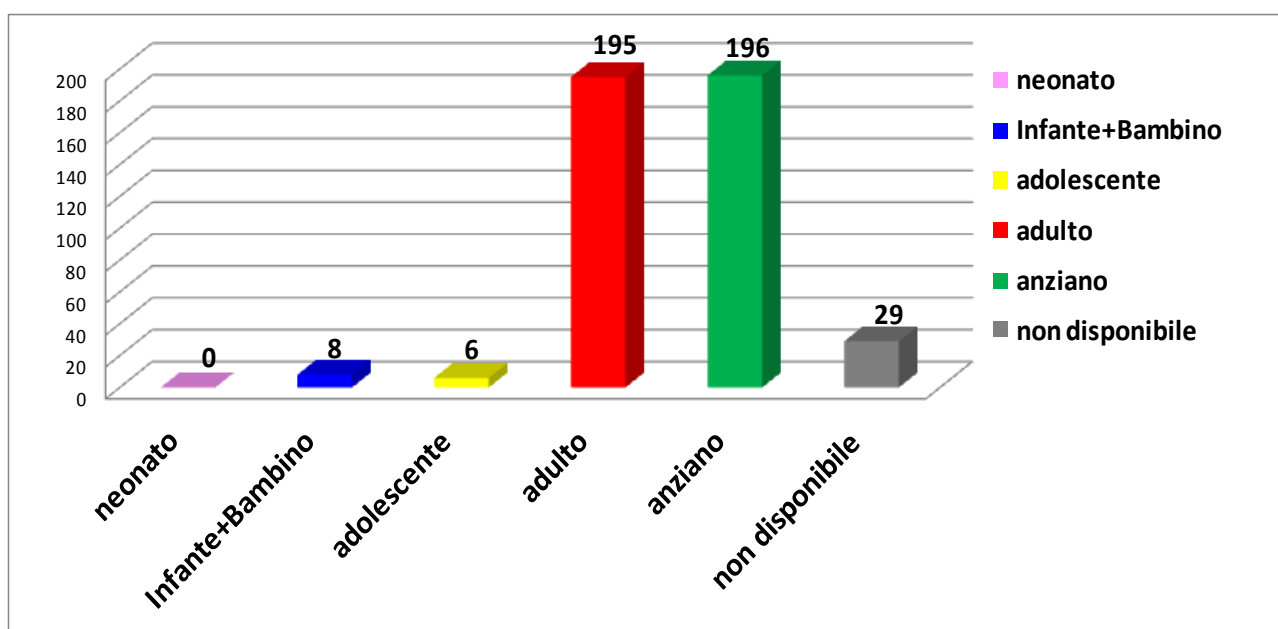


Figura 14-Sospette ADR da Farmaci per classe d'età - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Si riscontra una netta diminuzione delle segnalazioni nel 2018 rispetto al 2017 per tutte le fasce d'età.

Il numero di schede mancanti del dato riguardante l'età del paziente è in sensibile calo, passando da 86 segnalazioni nel 2017 a 29 nel 2018 (-66%), denotando una maggiore completezza delle schede (Tabella 11).

	2017	2018	Δ%
Neonato	3	0	-300%
Infante+bambino	17	8	-53%
Adolescente	9	6	-33%
Adulto	429	195	-55%
Anziano	329	196	-40%
Non disponibile	86	29	-66%
TOTALE	873	434	-50%

Tabella 11 - Distribuzione delle sospette ADR per Età - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni per Fonte

La Figura 15 e la Tabella 12 mostrano la distribuzione delle schede in base alla tipologia del segnalatore, confrontando i risultati con quelli del 2017. La maggior parte delle segnalazioni da farmaci provengono da medici (73%), seppur il numero assoluto di segnalazioni effettuate da tali professionisti sia in calo del 25% rispetto al 2017.

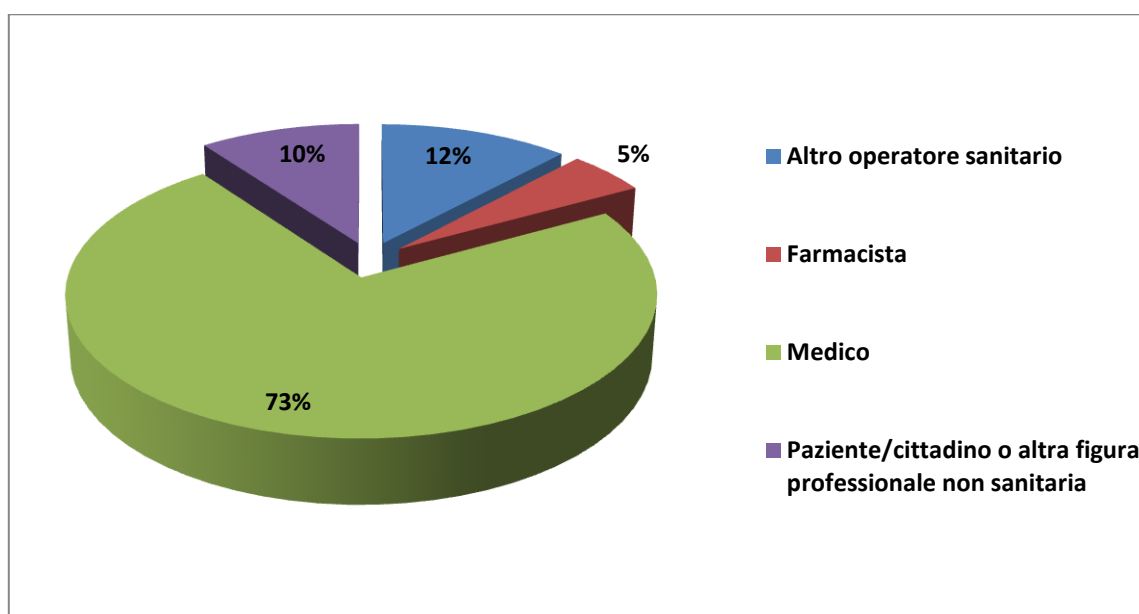


Figura 15 - Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR) nel 2018 in base alla tipologia di segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Per tutte le tipologie di segnalatore si è registrata una significativa diminuzione.

Escludendo le segnalazioni riguardanti i vaccini, si può riscontrare un sostanziale decremento da parte dei farmacisti (-83%). A ciò contribuisce il ridotto apporto dei farmacisti ospedalieri del Policlinico di Bari che nel 2017 costituivano 80 su 129 schede provenienti nel complesso da farmacisti.

Si conferma una notevole diminuzione delle segnalazioni aventi come fonte “altro operatore sanitario” e “paziente/cittadino”, rispettivamente -54% e -79%.

	Altro operatore sanitario	Farmacista	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	Non disponibile	Totale
2017	114	129	422	207	2	874
2018	52	22	316	44	0	434
Δ%	-54%	-83%	-25%	-79%	-100%	-50%

Tabella 12 - Confronto numero segnalazioni spontanee 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazione farmaci per gravità e esito – anno 2018

Nel 2018 su 434 segnalazioni riguardanti farmaci, 205 (il 47%) sono gravi, mentre nel 2017 le segnalazioni gravi rappresentavano il 32% (Figura 16).

Il dato più importante, che mette in luce un miglioramento della qualità del sistema di Farmacovigilanza Pugliese, riguarda il numero di schede in cui la gravità della reazione non era specificata (-90% rispetto all'anno precedente).

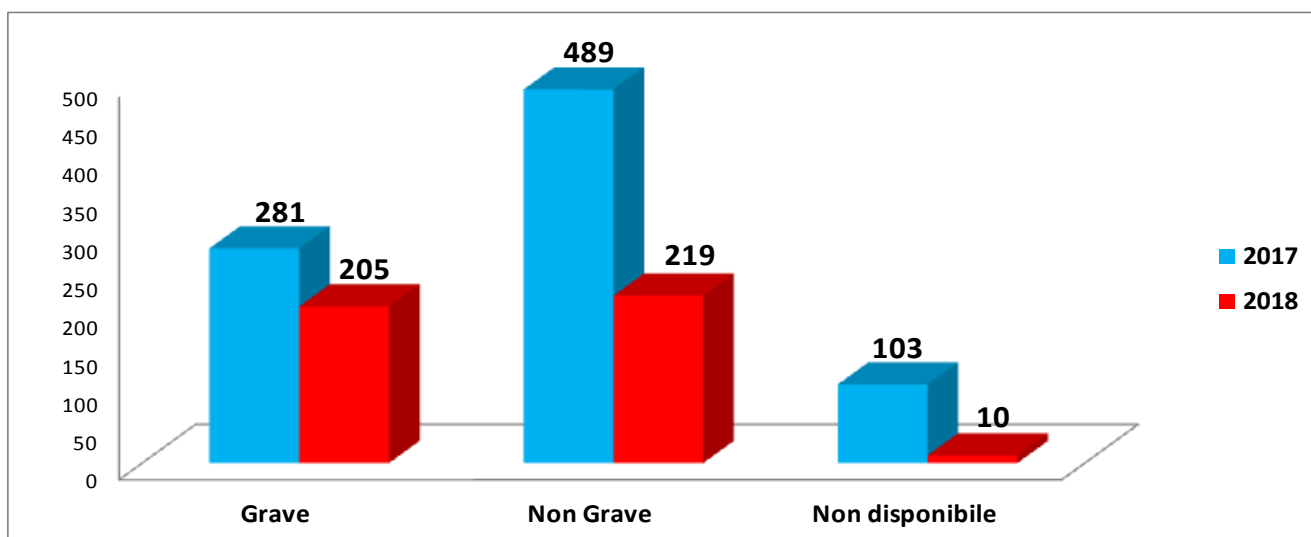


Figura 16 - Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 riguardanti solo i farmaci - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione applicativo Vigisegn

La figura 17 e la tabella 13 riportano gli esiti delle ADR segnalate nel 2018 confrontandoli con quelli del 2017. Tutti i decessi (10) che si sono verificati quest'anno sono imputabili a farmaci.

Altro dato interessante riguarda la riduzione del numero di schede con esito non disponibile (-61%), indice della migliore attività di *follow up* svolta dai RLFV e dal CRFV.

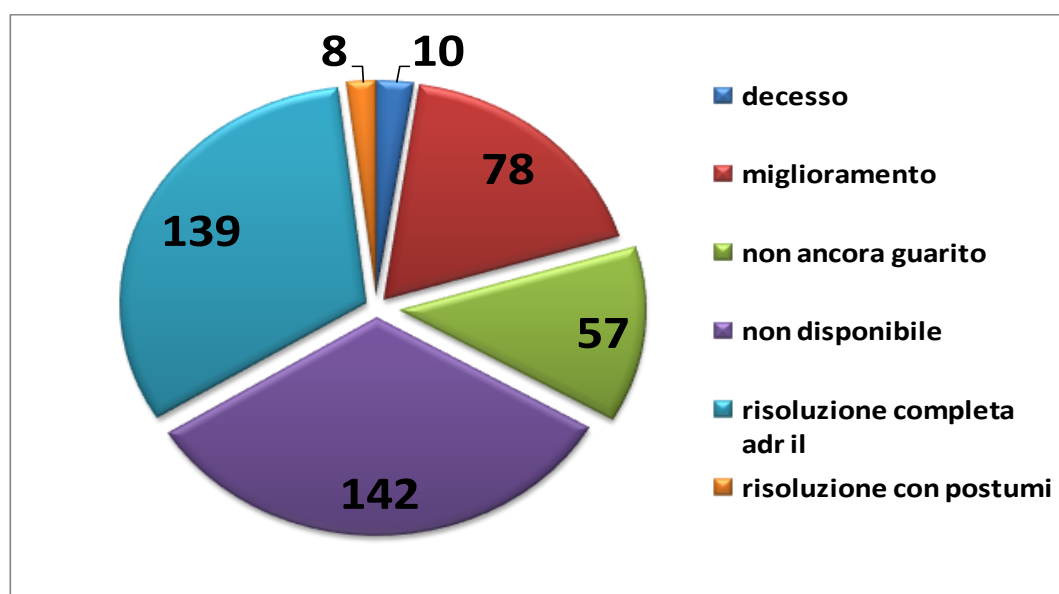


Figura 17 - Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per esito reazione nel 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

ESITO	2017	2018	Δ%
Risoluzione completa adr	296	139	-53%
Non disponibile	366	142	-61%
Miglioramento	121	78	-36%
Non ancora guarito	59	57	-3%
Risoluzione con postumi	16	8	-50%
Decesso	16	10	-38%
TOTALE ADR	874	434	

Tabella 13 - Segnalazioni per Esito nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni per struttura sanitaria – anno 2018

La distribuzione percentuale delle ADR nel 2018 per struttura sanitaria è riportato nella Figura 18. Le Aziende Sanitarie Locali con il maggior numero di segnalazioni per il 2018 sono state l'ASL BA, ASL BT, e ASL LE, rispettivamente con 65 (14.3% del totale delle schede inserite in RNF) e 29 (6.7% del totale). Mentre tra le Aziende Ospedaliere, il Policlinico di Bari e IRCCS Ospedale Oncologico “Giovanni Paolo II” hanno contribuito rispettivamente al 14.3% e 7.6% di tutte le segnalazioni.

Il numero delle schede dove manca il riferimento della struttura sanitaria fonte primaria rappresenta la quota percentuale maggiore pari al 21,9% (95 schede), 93 di queste segnalazioni sono state inserite direttamente in *Eudravigilance* da parte delle aziende farmaceutiche senza specificare la struttura sanitaria dove è avvenuta l'ADR (Figura 18).

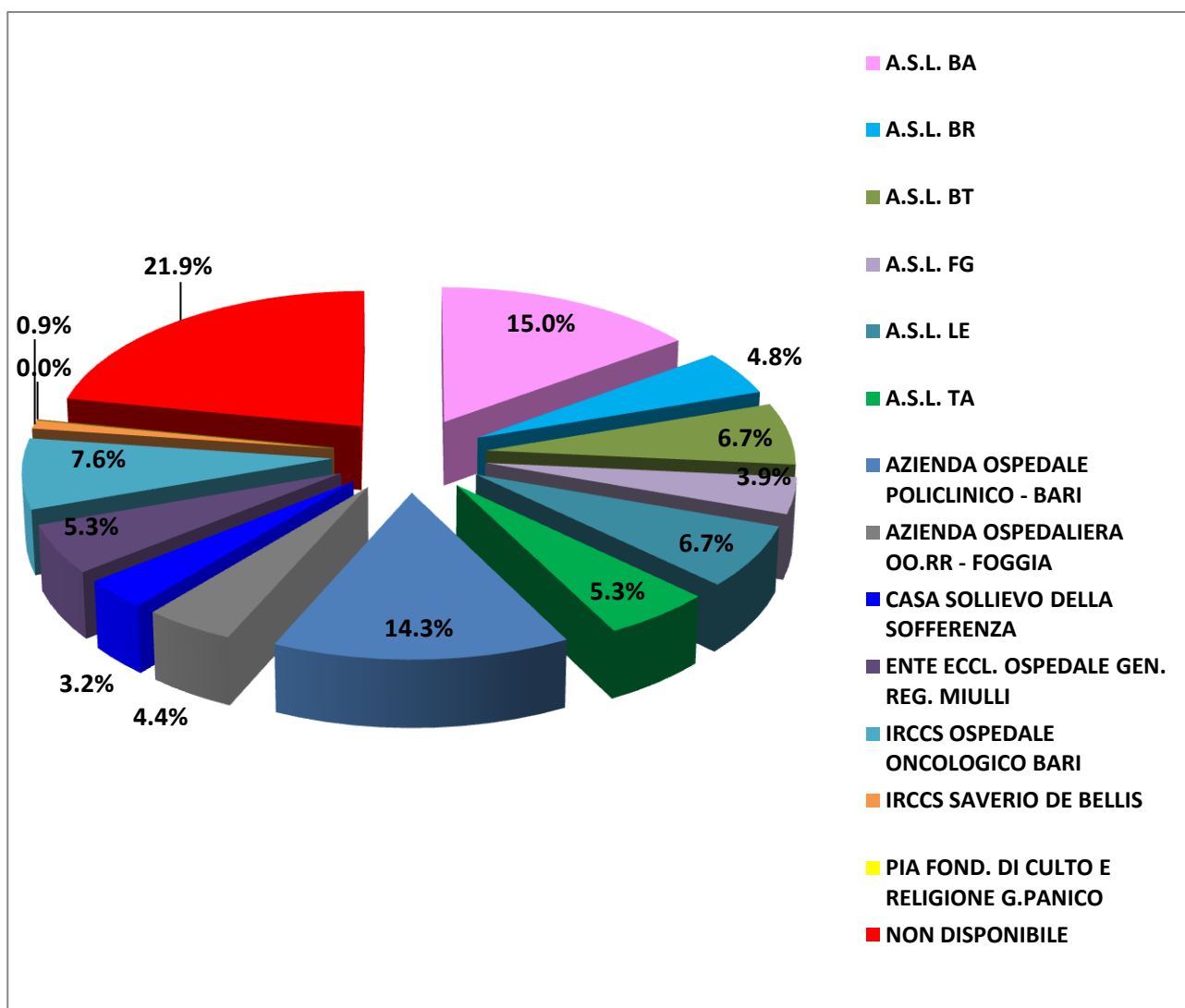


Figura 18 - Distribuzione percentuale delle ADR nel 2018 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Rispetto al 2017, per tutte le ASL e le Aziende Ospedaliere si è avuta una riduzione del numero di segnalazioni effettuate. Si è riscontrato un notevole incremento solo per l'IRCCS "Giovanni Paolo II" (+94%) (Figura 19, Tabella 14).

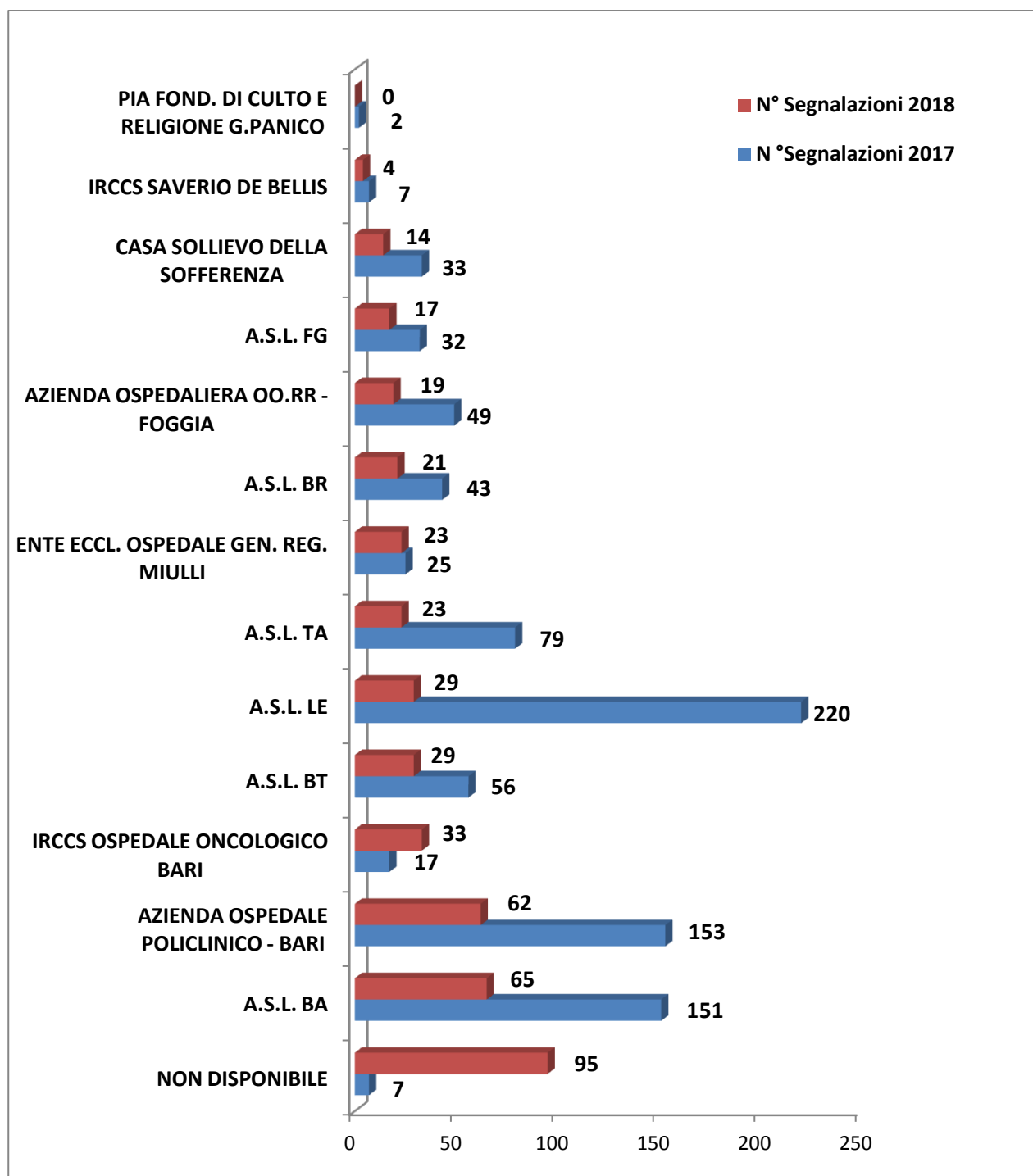


Figura 19 – Confronto distribuzione delle sospette ADR per struttura sanitaria nel 2018 rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Struttura sanitaria fonte primaria	N° Segnalazioni 2017	N° Segnalazioni 2018	Δ%
A.S.L. BA	151	65	-57%
A.S.L. BR	43	21	-51%
A.S.L. BT	56	29	-48%
A.S.L. FG	32	17	-47%
A.S.L. LE	220	29	-87%
A.S.L. TA	79	23	-71%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	153	62	-59%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	49	19	-61%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	33	14	-58%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	25	23	-8%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	17	33	94%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	7	4	-43%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	0	-100%
NON DISPONIBILE	7	95	1257%
TOTALE	874	434	

Tabella 14 - Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per struttura sanitaria nel 2017 e 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Analisi della segnalazione dei Farmaci per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)

Le segnalazioni da farmaci pervenute sono state analizzate anche in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto, facendo riferimento al primo livello ATC. Ogni scheda di segnalazione può riportare più di un farmaco sospetto e per questo motivo il numero delle segnalazioni raggruppate per ATC risulta maggiore del numero di schede totali pervenute (445 vs 434). Il maggior numero di segnalazioni nel 2018 è associato all'uso dei farmaci della classe L "Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con 165 segnalazioni. A seguire si ritrovano i farmaci della classe ATC J "Antimicrobici

generali per uso sistemico” con 63 segnalazioni poi i farmaci della classe ATC B “Sangue ed organi emopoietici” con 61 segnalazioni, poi ATC N “Sistema nervoso” con 28 segnalazioni e ATC V “Vari” con 26 segnalazioni (Tabella 15).

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2017	2018	Δ%
L-Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	441	165	-63%
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	84	63	-25%
B-Sangue ed organi emopoietici	56	61	9%
N-Sistema nervoso	66	28	-58%
V-Vari	48	26	-46%
M-Sistema muscolo-scheletrico	30	24	-20%
Non disponibile	32	21	-34%
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	33	16	-52%
C-Sistema cardiovascolare	25	11	-56%
R-Sistema respiratorio	15	10	-33%
G-Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	16	9	-44%
H-Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	41	6	-85%
D-Dermatologici	8	3	-63%
S-Organ di senso	2	2	0%
Totale	897	445	

Tabella 15 - Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per classe ATC e confronto con il 2017 - Regione Puglia - anno 2018 - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Il decremento maggiore riguarda i farmaci di classe L, per i quali nel 2018 sono state registrate quasi 300 segnalazioni in meno: in particolare sono venute meno le schede riguardanti i farmaci antineoplastici (L01), imputabili soprattutto alla ASL LE, la quale nel 2017 contribuiva con 172 segnalazioni (di cui 135 provenienti dall’ospedale Vito Fazzi); nel 2018 esse si sono ridotte a 9 sempre derivanti dal P.O.Fazzi.

Distribuzione delle reazioni avverse da Farmaci per SOC

Come si evince dalla tabella 16 sottostante, il 15.8% delle reazioni avverse segnalate riguarda “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo”. Altri organi/apparati maggiormente colpiti dalle ADR sono quello gastrointestinale (15.4% del totale) e “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (11.8%); i disturbi del sistema emolinfopoietico rappresentano la quarta tipologia di reazioni avverse più segnalate con l’7.3% del totale. Ovviamente il numero di reazioni avverse riportate è superiore al numero di schede presenti in RNF poiché una segnalazione può riguardare più ADR.

SOC	N°	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	108	15,8%
Patologie gastrointestinali	105	15,4%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	81	11,8%
Patologie del sistema emolinfopoietico	50	7,3%
Patologie del sistema nervoso	46	6,7%
Esami diagnostici	33	4,8%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	33	4,8%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	32	4,7%
Disturbi psichiatrici	29	4,2%
Patologie vascolari	27	3,9%
Infezioni ed infestazioni	22	3,2%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	18	2,6%
Patologie cardiache	17	2,5%
Patologie dell'occhio	14	2,0%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	13	1,9%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10	1,5%
Patologie renali e urinarie	9	1,3%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	8	1,2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	8	1,2%
Patologie epatobiliari	6	0,9%
Procedure mediche e chirurgiche	5	0,7%
Problemi di prodotto	4	0,6%
Patologie congenite, familiari e genetiche	2	0,3%
Patologie endocrine	2	0,3%
Disturbi del sistema immunitario	2	0,3%

Tabella 16 – Distribuzione delle segnalazioni a farmaci per apparato colpito (SOC = *System Organ Class*) – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Andamento regionale delle segnalazioni

I 20 principi attivi maggiormente segnalati in Puglia, escludendo i vaccini, sono i seguenti:

PRINCIPIO ATTIVO	NR. SEGNALAZIONI	N GRAVI (%)
IBRUTINIB	30	16 (53)
DABIGATRAN (*)	24	21 (88)
TRABECTEDINA	15	7(47)
GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	14	4(29)
NINTEDANIB	14	9 (64)
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	14	4 (29)
APIXABAN (*)	9	5 (56)
ALLOPURINOLO	8	1 (13)
CEFTRIAXONE (*)	8	6 (75)
DOXORUBICINA	8	4 (50)
IOPROMIDE	8	2 (25)
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	7	2 (29)
EPOETINA ALFA	7	5 (71)
CABOZANTINIB	6	2 (33)
LENALIDOMIDE	6	6 (100)
LEVOFLOXACINA (*)	6	3 (50)
RIVAROXABAN (*)	6	1 (17)
ETANERCEPT (*)	5	3 (60)
INTERFERONE BETA	5	5 (100)
PARACETAMOLO	5	2 (40)

Tabella 17 – I 20 principi attivi maggiormente segnalati - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn. (*) principi attivi in comune con i 20 principi attivi maggiormente segnalati in Italia.

Il più segnalato è risultato essere Ibrutinib (30 casi, di cui 53% gravi), seguito da Dabigatran (22 casi, di cui 91% gravi) e da Trabectedina (15 casi, di cui 47% gravi). Il

30% dei principi attivi maggiormente segnalati in Puglia tra cui: DABIGATRAN, APIXABAN, CEFTRIAXONE, LEVOFLOXACINA, RIVAROXABAN, ETANERCEPT sono sovrapponibili ai 20 principi attivi maggiormente segnalati in Italia (Tabella 17).

Tutti i casi segnalati di Ibrutinib sono stati inseriti direttamente in EV e 29/30 provengono da studi non interventistici. Le reazioni avverse più frequenti sono patologie gastrointestinali (9 casi), patologie del sistema emolinfopoietico (7 casi), della cute (7 casi), del sistema muscoloscheletrico e del connettivo (5 casi) e infezioni (4 casi): tutte sono riconducibili al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) tranne 1: un caso di sordità bilaterale che tuttavia lo stesso medico segnalatore imputa più ad una infezione, considerate la reversibilità e l'eccezionalità del caso e il fatto che il farmaco aumenta la suscettibilità alle infezioni.

Le 24 segnalazioni che hanno come farmaco sospetto Dabigatran sono tutte spontanee; di queste 16 sono state inserite dall'Azienda Farmaceutica e l'88% (21 su 24) sono gravi. Sono stati riportati 3 casi di embolia, di cui 2 hanno causato ictus cerebrale, che si possono configurare come una mancanza di efficacia del farmaco. Vengono, poi, riportati 3 casi di cadute con conseguente emorragia cerebrale, 1 di scompenso cardiaco, 1 di insufficienza renale acuta e 2 casi di carcinoma, di cui 1 ritenuto plausibile dalla stessa Azienda.

Anche la trabectedina è tra i farmaci più segnalati: 14 su 15 schede provengono dall'IRCCS Oncologico "Giovanni Paolo II" e 1 dall'ospedale "Perrino" della ASL Brindisi. La maggior parte delle reazioni avverse segnalate (12 su 16) riguardano il sistema emolinfopoietico, 3 l'apparato gastrointestinale e 1 infezione da *Herpes Zoster*.

La maggior parte di segnalazioni di glecaprevir/pibrentasvir riportano reazioni cutanee (orticaria, eritema). Inoltre, vengono riportati 2 casi di edema.

Metà delle schede riguardanti Nintedanib sono state inserite in EV; le principali ADR sono riconducibili ai seguenti SOC: patologie del sistema emolinfopoietico (5 casi), patologie gastrointestinali (5), esami diagnostici (5): questi ultimi riportano tutti un aumento degli enzimi epatici. Da segnalare anche 1 caso di infezione (mediastinite) e 1 di mielodisplasia: entrambe le situazioni non sono chiaramente correlabili al farmaco (Naranjo=possibile).

Altro farmaco per il trattamento dell'epatite c cronica è sofosbuvir/velpatasvir: per questa associazione le reazioni avverse segnalate sono le più disparate, coinvolgendo la maggior parte dei SOC.

Analisi delle segnalazioni da Farmaco per nesso di causalità- anno 2018

L'algoritmo di Naranjo è stato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità per le ADR da farmaco (non vaccini) definite "GRAVI", escludendo le segnalazioni derivanti dalle Aziende farmaceutiche (non valutabili).

Le schede valutabili inserite nel 2018 sono 143 schede: per 53.1% (76 casi) il nesso di causalità risulta "possibile", per 46.2% (66 casi) è "probabile", solo per 0.7% (1 caso) risulta "molto probabile" ed in nessun caso risulta "dubbio" (Figura 20).

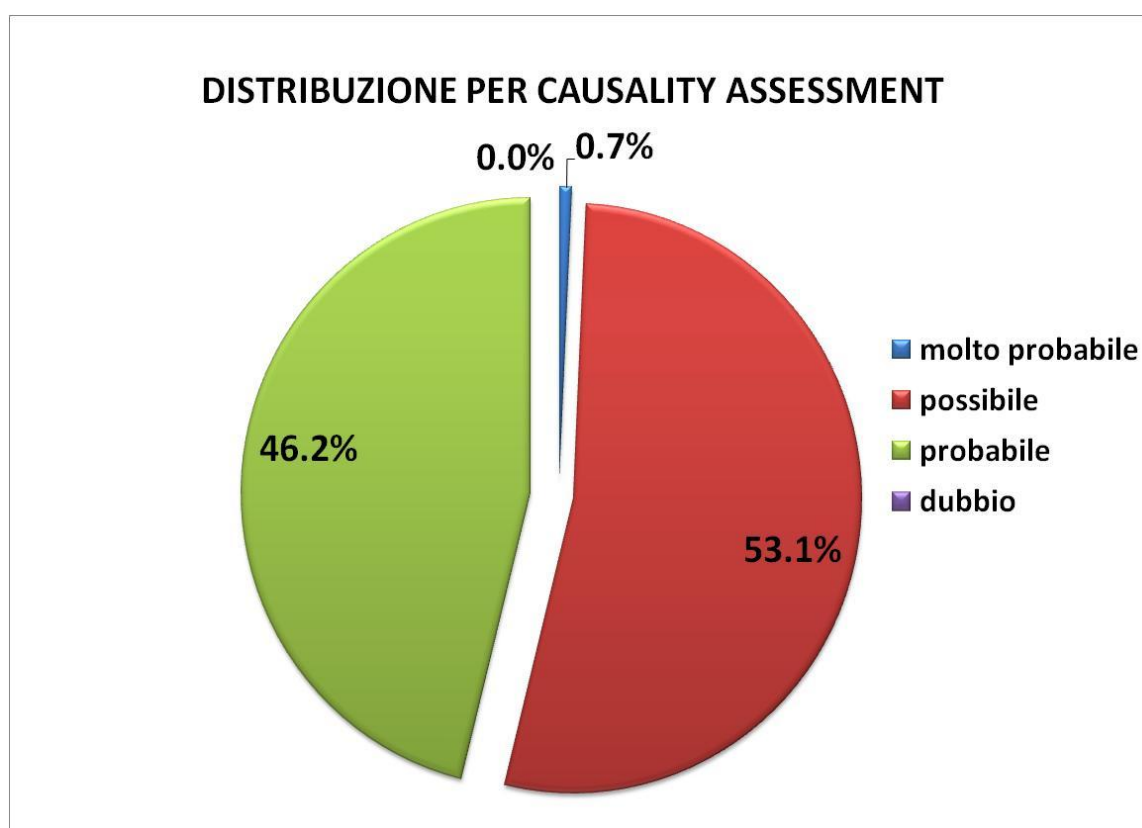


Figura 20 - Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia - anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Focus Progetti di Fv Attiva sui Farmaci

Nel 2018 risultavano attivi in Puglia 2 progetti di Farmacovigilanza attiva sui farmaci: Vigirete e SOS-BIO.

La Regione Puglia sulla base della convenzione sottoscritta con AIFA e in accordo con le Associazioni sindacali di categoria farmacie private convenzionate ha avviato il progetto “**VIGIRETE**” nell’ottobre 2016. Esso coinvolge una rete di farmacie private convenzionate finalizzato a sensibilizzare sia i farmacisti alla segnalazione delle ADR, che ad educare i cittadini sulla possibilità e sull’importanza della segnalazione spontanea di ADR. Nato come progetto pilota in Veneto nel 2014, VIGIRETE è una rete permanente di farmacie territoriali attive nel campo della farmacovigilanza in diretta comunicazione sia con i CRFV sia fra di loro per segnalare le reazioni avverse da farmaco che il cittadino espone al farmacista.

Il progetto ha previsto l’acquisto di due corsi FAD (“ABC della Farmacovigilanza” e “Vigifarmaco”) conseguiti da operatori sanitari della Regione e dai farmacisti iscritti sulla piattaforma Vigirete. Nello specifico, 408 operatori sanitari per il corso “ABC della Farmacovigilanza” e 509 per il corso “Vigifarmaco”. Inoltre è stato distribuito materiale informativo del progetto a tutte le farmacie della regione al fine di informare e divulgare capillarmente il progetto stesso.

Per quanto concerne le farmacie convenzionate iscritte a questo progetto, sono complessivamente il 30.9% (381/1234 totali) delle farmacie presenti sul territorio Pugliese (Tabella 18), coinvolgendo un totale di 989 farmacisti. Solo 2 sono state le nuove iscrizioni nel 2018.

Il numero delle segnalazioni da parte di farmacisti iscritte al progetto ed inserite in RNF nei 3 anni di attività del progetto sono 43 (Tabella 19). Anche per il progetto Vigirete si è assistito ad una diminuzione del 66.7% delle segnalazioni nel 2018 rispetto al 2017.

PROVINCE	FARMACIE ISCRITTE	FARMACIE TOTALI	PERCENTUALE DI ADESIONE (%)
BA	140	369	37,9%
BAT	47	114	41,2%
BR	40	112	35,7%
FG	58	207	28,0%
LE	43	258	16,7%
TA	53	174	30,5%
TOTALE	381	1234	30,9%

Tabella 18-Confronto numero farmacie iscritte piattaforma Vigirete vs totale farmacie aperte sul territorio.

I farmacisti che hanno maggiormente collaborato sono quelli della provincia di BAT, contribuendo per il 63% di tutte segnalazioni, inoltre le segnalazioni risultano le più costanti nel corso degli anni. In particolare una farmacia ha effettuato 19 delle 27 segnalazioni totali (70.4%) e tutte le 8 del 2018. Per tutte le altre province risulta insufficiente il contributo fornito dalle farmacie private convenzionate del loro territorio.

Se tutti questi risultati sono confrontati con quelli di altre Regioni che hanno aderito al progetto riportando risultati più che soddisfacenti come il Veneto, Regione capofila, è evidente che è necessario un maggior impegno da parte delle farmacie Pugliesi.

PROVINCE	SEGNALAZIONI 2016	SEGNALAZIONI 2017	SEGNALAZIONI 2018	N° TOTALE SEGNALAZIONI
BA	/	9	/	9
BAT	7	12	8	27
BR	/	/	/	0
FG	2	2	/	4
LE	2	/	/	2
TA	/	1	/	1
TOTALE	11	24	8	43

Tabella 19 - Confronto numero segnalazioni spontanee nel 2018 vs 2016-2017 in Puglia suddivise per provincia.

I dati contenuti nelle tabelle denunciano ad oggi una scarsa adesione al progetto da parte dei farmacisti privati. A tal proposito confermiamo che i farmacisti operanti nelle farmacie aperte al pubblico hanno un continuo rapporto con la cittadinanza svolgendo un'educazione costante al corretto utilizzo del farmaco e alla sua sicurezza. Essi attraverso la loro professionalità hanno la possibilità di rendere i cittadini soggetti attivi in tutte le azioni atte alla segnalazione di potenziali effetti avversi del farmaco. Infatti, il farmacista "aperto al pubblico" ha un ruolo determinante nella cura della salute del cittadino e nel suo diretto ascolto, svolgendo così un servizio utile al potenziamento dell'attività di farmacovigilanza.

Un altro indicatore per la valutazione dell'esito del progetto sono le segnalazioni effettuate autonomamente da parte dei cittadini utilizzando la piattaforma "**Vigifarmaco**". Si riscontra un lieve decremento delle segnalazioni -12% (60 vs 53) rispetto al 2017 ma un sostanziale incremento rispetto al 2016 (Figura 21).

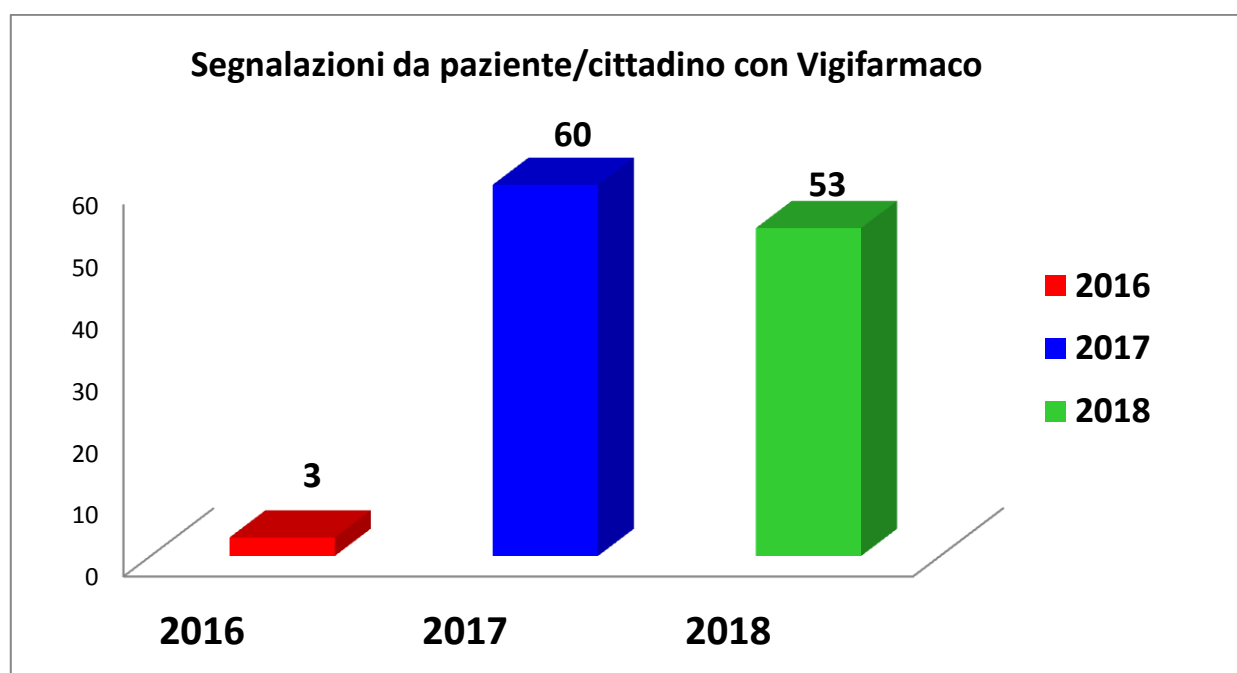


Figura 21 - Numero segnalazioni spontanee utilizzando la piattaforma *online* "Vigifarmaco" nel 2016, 2017, 2018 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati Vigisegn.

Delle 53 segnalazioni effettuate nel 2018 il 30% si riferisce ad ATC "J" vaccini in particolare derivanti da vaccino antidifterico e antimeningococcico; mentre 11% deriva da antibiotici

per uso sistemico maggiormente da amoxicillina/ac.clavulanico e ciprofloxacina ed infine la stessa percentuale deriva da farmaci ormonali ginecologici come l'associazione etonogestrel/etinilestradiolo e da farmaci antinfiammatori ed antireumatici in particolare da inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (Cox-2) (Tabella 20).

ATC- secondo livello	Sottogruppo Terapeutico	N. segnalazioni	% rispetto al totale
J07	Vaccini	16	30%
J01	Antibatterici per uso sistemico	6	11%
G02	Altri ginecologici	4	8%
M01	Farmaci antinfiammatori e Antireumatici	4	8%
A02	Antiacidi, antimetorici e antiulcera peptica	2	4%
D11	Altri preparati dermatologici	2	4%
G03	Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale	2	4%
N05	Psicolettici	2	4%
R05	Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento	2	4%
A03	Antispastici procinetici e anticolinergici	1	2%
A05	Terapia biliare ed epatica	1	2%
A07	Antidiarroici, antinfiammatori e antimicrobici intestinali	1	2%
C05	Vasoprotettori	1	2%
G01	Antimicrobici e antisettici ginecologici	1	2%
J05	Antivirali per uso sistemico	1	2%
L01	Antineoplastici	1	2%
L03	Immunostimolanti	1	2%
M03	Miorilassanti	1	2%
N02	Analgesici	1	2%
R03	Antiasmatici	1	2%
R06	Antistaminici per uso sistemico	1	2%
Non indicato		1	2%

Tabella 20 - Distribuzione delle sospette ADR effettuate da pazienti e cittadini con la piattaforma on-line Vigifarmaco per classe ATC secondo livello - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Il progetto multi regionale di farmacovigilanza **“Programma di sorveglianza sulla sicurezza dei farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana” (SOS-BIO)**, approvato con la DGR.1656/2015, è stato avviato ufficialmente il 16 ottobre 2017.

La responsabilità scientifica e il coordinamento è ad opera del Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche dell’Università “G. d’Annunzio” di Chieti-Pescara, Sezione di farmacologia e tossicologia. Il disegno dello studio di farmacovigilanza attiva è di tipo osservazionale. La popolazione di studio è costituita da pazienti con una patologia infiammatoria autoimmune o con osteoporosi in trattamento con un farmaco biologico. Le patologie di interesse sono: Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Spondilite anchilosante, Psoriasi, Osteoporosi, Morbo di Crohn, Colite ulcerosa.

Ai pazienti, previo consenso informato, è stata effettuata una intervista, da un medico/farmacista referente e le informazioni demografiche, clinico-terapeutiche, follow-up e di eventuali reazioni avverse sono stati raccolti inseriti in un apposito database.

Le ADR dovrebbero essere state notificate all’autorità territoriale competente (referente aziendale per la farmacovigilanza) tramite la trasmissione di una copia compilata del modulo di segnalazione ufficiale, nelle tempistiche previste dalla normativa vigente e indicando che si tratta di reazione osservata nell’ambito di un progetto di **farmacovigilanza attiva**.

L’obiettivo principale del progetto è rilevare tutte le reazioni avverse che si verificano in pazienti in trattamento con farmaci biologici classificandole secondo la gravità e causalità in accordo ai criteri standard della farmacovigilanza. La valutazione delle stime di incidenza Farmaco/ADR consente di delineare indicazioni per programmi di informazioni maggiori su ADR non ancora completamente note e la stesura di raccomandazioni per i clinici di prevenzione e/o gestione delle reazioni da farmaci biologici.

Sono stati arruolati in totale 1094 pazienti ed in particolare i 6 centri pugliesi aderenti al progetto hanno arruolato un totale di 198 pazienti, contribuendo al 18% di tutti gli arruolamenti. Le visite di monitoraggio nei centri pugliesi ammontano a 718. A fronte delle 718 visite di monitoraggio sono state segnalate solamente 3 ADR (Tabella 21), le quali non sono state ancora inserite in RNF.

CENTRO RECLUTAMENTO	OPERATORE Medico/Farmacista	NUMERO PAZIENTI	FARMACI	PATOLOGIE	Follow-up	ADR SITO
P.O. Valle D'Itria	Semeraro/Mingolla	65	1_Abatacept; 7_Adalimumab; 17_AltroFarmaco 5_Certolizumab; 1_Denosumab; 9_Etanercept; 1_Golimumab; 10_Infliximab; 12_Tocilizumab; 2_Ustekinumab	7_AltraPatologia; 24_ArtritePsoriasica 24_ArtriteReumatoide; 1_MorboCrohn; 1_Osteoporosi; 8_SpondiliteAnchilosante	29	0
Farm. Distrettuale Grottaglie(TA)	Moscogiuri-Greco	5	1_Adalimumab; 3_Certolizumab; 1_Golimumab	1_ArtritePsoriasica; 2_ArtriteReumatoide; 1_ColiteUlcerosa; 1_SpondiliteAnchilosante	47	0
Servizio Farmaceutico	Cannarile-Laterza	12	2_Adalimumab; 1_AltroFarmaco; 1_Anakinra; 2_Certolizumab; 3_Etanercept; 2_Golimumab; 1_Tocilizumab	1_AltraPatologia; 1_ArtritePsoriasica; 6_ArtriteReumatoide; 1_ColiteUlcerosa; 2_MorboCrohn; 1_SpondiliteAnchilosante	118	0
IRCCS De Bellis	Pinto/Trisolini	95	70_Infliximab; 25_Vedolizumab	37_ColiteUlcerosa; 58_MorboCrohn	368	0
P.O. Copertino	Monte	19	2_Abatacept; 7_Adalimumab; 2_AltroFarmaco; 1_Certolizumab; 4_Etanercept; 2_Golimumab; 1_Ustekinumab	5_ArtritePsoriasica; 5_ArtriteReumatoide; 2_MorboCrohn; 3_Psoriasi; 4_SpondiliteAnchilosante	148	3
Polo riabilit. S. Cesario - P.O. V.Fazzi	Muratore/Maddalo	2	1_Abatacept; 1_Etanercept	2_ArtriteReumatoide	8	0
TOTALE		198			718	3

Tabella 21 - Confronto numero pazienti arruolati nei centri Pugliesi aderenti al progetto SOS BIO.

Le segnalazioni riguardano pazienti di sesso femminile di età >65 anni e hanno manifestato le seguenti ADR:

- astenia e gonfiore agli occhi (Non Grave, Adalimumab) e nel RCP Humira viene riportato “edema periorbitale”.
- La seconda segnalazione ha riportato Ves Alta, forti dolori agli arti superiori, infezione agli occhi (Non Grave, Etanercept). Negli RCP di Enbrel e Benepali viene riportato “infezioni e infestazioni”.
- La terza segnalazione riporta carcinoma basocellulare epiteliale nella zona lombosacrale (Grave, Abatacept) e nell’ RCP di Orencia viene riportato “Carcinoma Basocellulare”.

Dalle segnalazioni ADR si evince che i farmaci utilizzati sono tutti *“originator”* e non c’è stato nessun caso di *switch* fra farmaci biologici.

Il progetto si è concluso nel mese di febbraio 2019 e la Regione capofila provvederà ad effettuare l’analisi dei dati raccolti.

Conclusioni

Il CRFV della Regione Puglia attraverso attività di formazione e informazione sta cercando di implementare e migliorare il sistema della Farmacovigilanza e in particolare quello della segnalazione spontanea, sensibilizzando e coinvolgendo un crescente numero di operatori sanitari e pazienti.

Tuttavia, nel 2018 si è verificata una flessione del numero di segnalazioni e parallelamente del tasso di segnalazione, che si è mantenuto intorno al valore del *Gold Standard* OMS. Le criticità rilevate riguardano soprattutto i medici di base (MMG e PLS, solo lo 0.8% ha segnalato nel 2018), i farmacisti e i pazienti/cittadini.

Le segnalazioni provenienti da farmacisti, in realtà, sono aumentate rispetto all'anno precedente (+32%), ma la stragrande maggioranza di queste (96%) sono riconducibili al progetto di farmacovigilanza attiva 'Sorveglianza post marketing degli eventi avversi conseguenti alla somministrazione di vaccini in età pediatrica'. La segnalazione spontanea da parte di questa figura professionale deve essere stimolata costantemente considerando il ruolo fondamentale che i farmacisti svolgono sia negli ospedali sia sul territorio, lo stretto contatto che hanno con i pazienti e il rapporto di fiducia che si instaura con questi ultimi.

Per i progetti di farmacovigilanza attiva "Vigirete" e "SOS BIO" i risultati non sono molto soddisfacenti pertanto si lavorerà prossimamente per incentivare l'attività.

Per i pazienti/cittadini si è registrato un decremento delle segnalazioni pari al 76%. Questo decremento potrebbe essere dovuto all'entrata in vigore il 22/11/2017 del "*Simplified Electronic Reporting*" con il quale i titolari di AIC segnalano direttamente in EV e non più tramite i RLFV.

Il numero di segnalazioni inserite tramite il portale web "**Vigifarmaco**" è in costante aumento negli ultimi anni con un maggior coinvolgimento da parte dei pazienti/cittadini, essendo una piattaforma di facile accesso anche per coloro che non sono operatori sanitari; tuttavia, il 2018 ha registrato, comunque, un decremento delle segnalazioni effettuate da pazienti/cittadini rispetto al precedente anno.

Anche il contributo di "altro operatore sanitario" risulta diminuito rispetto all'anno precedente (-64%).

Per tutte queste ragioni, il CRFV nei prossimi mesi si impegnerà ad attuare delle politiche di intervento mirate a sensibilizzare maggiormente la segnalazione e ad organizzare

eventi e corsi di formazione indirizzati ai vari operatori sanitari coinvolti nel sistema di Farmacovigilanza.

E' importante sottolineare che il CRFV riveste un ruolo fondamentale nel controllo di qualità delle schede di segnalazione, in primo luogo attraverso la valutazione della congruità tra la scheda cartacea e la versione elettronica inserita nella RNF ed effettuando la correzione di eventuali errori di codifica secondo il dizionario MEdDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); in secondo luogo, provvedendo, in tutti i casi gravi, alla definizione del nesso di causalità farmaco/reazione, utilizzando l'algoritmo di Naranjo, individuato come strumento di valutazione da AIFA in accordo con tutti i CRFV presenti sul territorio nazionale.

Viene richiesta una particolare attenzione nel definire la gravità della reazione segnalata, in quanto a seconda della gravità, cambia la tempistica di trasmissione delle schede per via elettronica alla banca dati Europea EV, così come riportato nella nuova Normativa (Direttiva 2010/84/EU e Regolamento 1235/2010/EU), recepita in Italia con il D.M. del 30/04/2015. Infatti, AIFA ha l'obbligo di trasmettere le segnalazioni di reazioni avverse GRAVI inserite in RNF entro 15 giorni dal ricevimento e quelle NON GRAVI entro 90 giorni.

Oltre ai criteri convalidati per cui una segnalazione può essere indicata come grave (quando: è fatale; ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione; ha provocato invalidità grave o permanente; ha messo in pericolo la vita del paziente; ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita) si ribadisce che una reazione è grave anche quando riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze. Per facilitare questa valutazione, l'EMA ha pubblicato una lista di eventi considerati rilevanti (lista IME - *Important Medical Event*). I termini presenti nella lista IME sono riportati come *Preferred Term* (PT) della terminologia MedDRA e ciò facilita sicuramente la loro individuazione essendo la stessa terminologia adottata nella RNF. Qualora il RLFV riscontri una mancanza di coerenza tra quanto riportato nel campo "gravità" rispetto ai restanti campi della scheda, è tenuto a contattare il segnalatore per chiarire eventuali dubbi e nel caso ciò non sia possibile, a modificare la gravità della reazione al momento dell'inserimento in RNF. Anche il CRFV ha la facoltà di modificare la segnalazione da "non grave" a "grave" (ma non il contrario) sulla base delle informazioni disponibili.

A tal proposito, il CRFV della Puglia nel corso del 2018 ha modificato circa il 16% delle segnalazioni totali inserite in RNF poiché riportavano una codifica non esatta o perché la

ADR segnalata era stata misclassificata come “non grave”. La maggior parte degli errori si può imputare ad una mancata consultazione della lista IME.

L'attività dei CRFV a sensibilizzare la segnalazione di qualsiasi reazione avversa a farmaci e vaccini è finalizzata a monitorare costantemente la sicurezza dei farmaci nell'interesse primario della salute pubblica.

Indice delle Figure

Figura 1-Andamento temporale del numero di segnalazioni (ADR/AEFI) per anno (2008-2018) – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	4
Figura 2- Andamento temporale del tipo di segnalazione nel 2017 e nel 2018 – Regione Puglia - fonte RNF.	6
Figura 3-Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco negli anni 2016, 2017, 2018 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	7
Figura 4 - Sospette ADR/AEFI per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia 2018 (A) in Italia (B) - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	8
Figura 5 – Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2018 in base alla tipologia di segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	10
Figura 6 - Confronto della distribuzione delle segnalazioni delle sospette ADR provenienti da “Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria” in base alla tipologia di Receiver nel 2017 vs 2018 - Regione Puglia - fonte RNF.....	12
Figura 7-Distribuzione per provincia delle sospette ADR/AEFI segnalate da medici e farmacisti nel 2018 - Regione Puglia - fonte RNF.....	13
Figura 8- Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 -- Regione Puglia- fonte RNF-elaborazione Vigisegn.....	14
Figura 9 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI gravi in base al criterio di gravità - Regione Puglia - fonte RNF.	15
Figura 10 - Distribuzione delle sospette ADR per esito reazione - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	16
Figura 11 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2018 per struttura sanitaria.....	18
Figura 12 – Confronto distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2018 rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	19
Figura 13 - Andamento temporale del numero di segnalazioni Farmaci (2008-2018) – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	24
Figura 14-Sospette ADR da Farmaci per classe d'età. Fonte RNF elaborazione dati applicativo Vigisegn.	25
Figura 15 - Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR) nel 2018 in base alla tipologia di segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	26
Figura 16-Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 riguardanti solo i farmaci -- Regione Puglia - fonte RNF,elaborazione applicativo Vigisegn	28
Figura 17-Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per esito reazione nel 2018- Regione Puglia -- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	28
Figura 18 - Distribuzione percentuale delle ADR nel 2018 per struttura sanitaria.....	30
Figura 19 – Confronto distribuzione delle sospette ADR per struttura sanitaria nel 2018 rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	31

Figura 20-- Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	38
Figura 21 - Numero segnalazioni spontanee utilizzando la piattaforma on line "Vigifarmaco" nel 2016,2017,2018 in Puglia .Fonte RNF-elaborazione dati Vigisegn.....	41

Indice delle Tabelle

Tabella 1-Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2017 e nel 2018 per Regione – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	5
Tabella 2 - Confronto numero segnalazioni 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia- fonte RNF.....	6
Tabella 3- Confronto numero segnalazioni 2017 vs 2018 e delta percentuale per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia- fonte RNF.....	9
Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	10
Tabella 5-Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) spontanee nel 2017 vs 2018 in Puglia suddivise per categoria di farmacista segnalatore - fonte RNF.....	12
Tabella 6 - Segnalazioni per gravità nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017 - Regione Puglia-fonte RNF	14
Tabella 7 - Segnalazioni per Esito nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati Vigisegn.	16
Tabella 8 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2017 e 2018, delta percentuale rispetto al 2017 e numero di casi gravi nel 2018 con relativa percentuale per ogni struttura - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	20
Tabella 9-- Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per classe ATC - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	22
Tabella 10-- Distribuzione delle segnalazioni (ADR/AEFI) per apparato colpito (SOC = <i>System Organ Class</i>) – fonte RNF - elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	23
Tabella 11-Distribuzione delle sospette ADR per Età - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	26
Tabella 12 - Confronto numero segnalazioni 2017 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	27
Tabella 13 -Segnalazioni per Esito nel 2017 e 2018 e delta percentuale rispetto al 2017- Regione Puglia -- fonte RNF, elaborazione dati Vigisegn.	29
Tabella 14 - Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per struttura sanitaria nel 2017 e 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	32
Tabella 15 - Distribuzione delle sospette ADR a farmaci per classe ATC e confronto con il 2017 - Regione Puglia - anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	33
Tabella 16 – Distribuzione delle segnalazioni a farmaci per apparato colpito (SOC = <i>System Organ Class</i>) – fonte RNF - elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	35
Tabella 17– I 20 principi attivi maggiormente segnalati - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn, (*) principi attivi in comune con i 20 principi attivi maggiormente segnalati in Italia.	36
Tabella 18-Confronto numero farmacie iscritte piattaforma Vigirete vs totale farmacie aperte sul territorio.....	40

Tabella 19 - Confronto numero segnalazioni spontanee nel 2018 vs 2016-2017 in Puglia suddivise per provincia.	40
Tabella 20-- Distribuzione delle sospette ADR effettuate da pazienti e cittadini con la piattaforma on-line Vigifarmaco per classe ATC secondo livello - Regione Puglia- anno 2018 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	42
Tabella 21-Confronto numero pazienti arruolati nei centri pugliesi aderenti al progetto SOS BIO.....	44