



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 2° TRIMESTRE 2021
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del 2° trimestre 2021 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n.2701 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 366% rispetto allo stesso periodo del 2020(n.738) (figura 1).

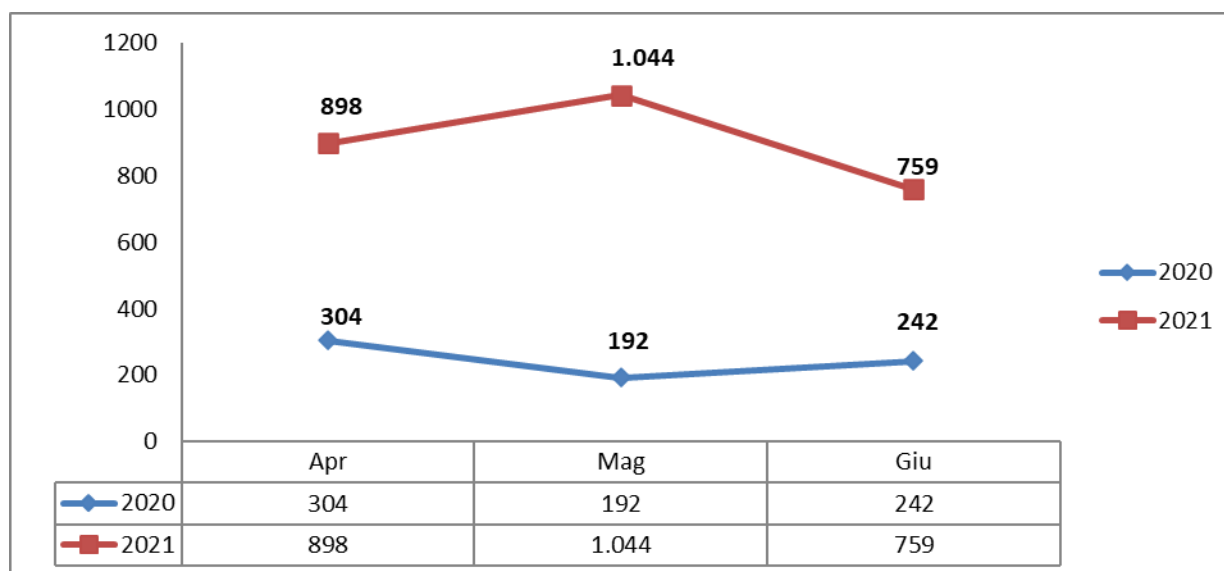


Figura 1- Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 2° trimestre 2021 vs 2020 (fonte dati: fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.).

L'aumento del numero delle segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ha interessato quasi tutte le Aziende Sanitarie Locali (ASL LE 1588% ASL BA 243%; ASL BT 477%); l'Azienda Sanitaria con il numero maggiore di segnalazioni è risultata l'ASL LE con 2042 segnalazioni.

Tra le aziende ospedaliere e gli IRCCS, si è registrato per tutte le strutture un incremento, come per il A.O.U. Policlinico pari al 220% passando da 51 segnalazioni nel secondo trimestre del 2020 a 163 nel



2°trimestre 2021 mentre hanno registrato un decremento, rispetto allo stesso trimestre dell'anno precedente, la ASL BR e ASL TA (Tabella 1).

Tabella 1- Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 2° trimestre 2021 vs 2020 suddivise per Struttura Sanitaria (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	T2-2020	T2-2021	Delta %
A.S.L. BA	49	168	243%
A.S.L. BR	298	57	-81%
A.S.L. BT	13	75	477%
A.S.L. FG	93	37	-60%
A.S.L. LE	121	2.042	1588%
A.S.L. TA	89	79	-11%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	51	163	220%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	5	13	160%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	2	6	200%
CENTRO REGIONALE PUGLIA	5	35	600%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	2	8	300%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	7	12	71,4%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	2	2	/
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	1	4	300%
TOTALE	738	2701	568%

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 2° trimestre 2021 rispetto allo stesso periodo del 2020, si è riscontrato una sostanziale incremento delle segnalazioni riferibili alla fonte "farmacista" (+1497%) passando da n. 591 segnalazioni nel 2020 a n.1911 nel 2021 (Tabella 2). Un notevole incremento si registra per le segnalazioni provenienti dai medici (+252%) passando da n. 128 segnalazioni nel 2020 a n.451 nel 2021. Un incremento, si è registrato anche per le segnalazioni provenienti dalla fonte "paziente/cittadino" passando da 14 a 315 segnalazioni nel 2021 (+2157%) e quelle provenienti dalla fonte "altro operatore sanitario" passando da 5 a 19 segnalazioni (+280%) (Tabella 2)



Tabella 2-Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 2° trimestre 2021 vs 2020 per qualifica segnalatore(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T2	2021-T2	Δ%
FARMACISTA	591	1911	223%
MEDICO	128	451	252%
PAZIENTE/CITTADINO	14	316	2157%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	5	19	280%
FORZE ARMATE	0	5	
TOTALE	738	2701	266%

Da un'analisi dettagliata delle 451 segnalazioni effettuate da medici, per 4 non si può risalire alla qualifica come medico poiché si tratta di segnalazioni inserite direttamente in Eudravigilance e mancano di informazioni dettagliate sul segnalatore. Per le restanti 447 si riscontrano 113 segnalazioni di medici convenzionati (MMG, PLS, Medici di continuità assistenziale, medici ambulatoriali interni a contratto e medici di emergenza sanitaria territoriale); la restante parte delle ADR sono state segnalate da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al censimento dei questi sanitari all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (N=6235), rispetto ai medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche (N=7534), evidenziano un tasso di segnalazione ancora inferiore (0.018 vs 0.044) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse, seppure aumentato rispetto allo stesso trimestre 2020 (Tabella 3).

Tabella 3-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2° trimestre 2021 suddivise per qualifica di Medico segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIP.SSN	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
II° Trim 2021	338	113	451
	7534	6235	
Tasso per medico	0.044	0.018	

Dall'analisi delle 1911 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, solamente 79 sono riconducibili a farmacisti delle farmacie di comunità e 1832 sono riconducibili a farmacisti delle strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti delle



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di farmacovigilanza, il numero di segnalazioni provenienti da questa categoria professionale risulta ancora inadeguato ai fini del raggiungimento del *Gold standard*. Il numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti di comunità risulta più deficitario in considerazione della loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.063 rispetto al 20.81 dei Farmacisti Territoriali/Ospedaliere/Farmacovigilanza, sebbene l'emergenza sanitaria ha significato un incremento delle segnalazioni per entrambi le categorie rispetto al 2° trimestre del 2020.

Tabella 4-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 2° trimestre 2021 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	Segnalazioni da Farmacisti ASL/Ospedaliere/ Farmacovigilanza	Segnalazioni da Farmacisti di Comunità	TOTALE
II° Trim 2021	1832	79	1911
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	20.81	0.063	

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio che solitamente costituivano la maggioranza (7,5%, N=203), emerge un aumentato numero di quelle spontanee nella Regione Puglia da n.234 nello stesso trimestre del 2020 a n.2489 nel 2021 (92%). Nonostante si fosse già registrato un aumento complessivo (+24%) delle segnalazioni spontanee nel 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, rispettivamente n.234 nel 2020 vs n.189 nel 2019, quest'anno l'incremento percentuale è pari al +964%(Tabella 5).

Tabella 5- Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 2° trimestre 2021 vs 2020 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T2	2021-T2	Δ%
MEDICO	115	373	224%
FARMACISTA	100	1779	1679%
PAZIENTE/CITTADINO	14	314	2142%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	5	18	260%
FORZE ARMATE	0	2	/
TOTALE	234	2489	964%



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

Procedendo con un'analisi delle segnalazioni spontanee per 1.000.000 di abitanti in Puglia, rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia, risulta in incremento rispetto alla media nazionale (tabella 6). La categoria dei farmacisti, sia a livello regionale che nazionale, ha registrato il numero maggiore di segnalazioni 478 segnalazioni per milione di abitanti *versus* 677 dell'Italia, ovvero un tasso superiore di segnalazioni per milione di abitanti rispetto al *Gold standard* dell'OMS (300/mil.ab.)

La categoria dei medici, invece, ha registrato un tasso di 113 segnalazioni spontanee per milione di abitanti in Puglia *versus* 300 in Italia con uno scostamento di -187 rispetto alla media nazionale. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (79 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 193 in Italia). Il dato maggiormente preoccupante riguarda la fonte "altro operatore sanitario" che si discosta dalla media nazionale di 19 segnalazioni dove il tasso è pari a 5 segnalazioni per milione di abitanti *versus* 193.

Tabella 6- Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2020) vs media nazionale per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.)

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO
PUGLIA	451	1911	19	315
ITALIA	16006	39960	3513	11525

Alla luce di quanto emerso risulta opportuno implementare ulteriormente programmi divulgativi, formativi ed informativi di sensibilizzazione alla segnalazione indirizzati agli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 2° trimestre 2021 sono state inoltre analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

Ogni scheda di segnalazione può riportare di fatto, più farmaci/vaccini sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo, il numero dei farmaci raggruppati per ATC potrebbe risultare maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute.

Analizzando il primo livello ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC "**J - Antimicrobici generali per uso sistemico**" con 92,8% (2507 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC "**L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**" con il 5,62% (152 segnalazioni), la classe ATC "**B – Sangue ed organi emopoietici**" con il 0,44% (12 segnalazioni), "**V – Vari**" con l'0.3% (8 segnalazioni), la classe ATC "**N – Sistema Nervoso**" con lo 0.19% (5 segnalazioni), la classe ATC "**G – Sistema genitourinario ed ormoni sessuali**" 0.18% (5 segnalazioni) (Tabella 7).



Tabella 7-Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 2°trimestre 2021
(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	2507	92.8%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	152	5,62%
B - Sangue ed organi emopoietici	12	0.44%
V- Vari	8	0.3%
N - Sistema nervoso	5	0.19%
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	5	0.18%
R - Sistema respiratorio	5	0.18%
C - Sistema cardiovascolare	2	0.07%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	0.037%
M - Sistema muscolo-scheletrico	1	0.037%
S-Organ di senso	1	0.037%
D - Dermatologici	1	0.037%
H-Sistema endocrino	1	0.037%
TOTALE	2701	

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” che rappresenta il 93,15% delle segnalazioni con n.2507, possiamo verificare che nel periodo di riferimento, sono registrate in RNF segnalazioni appartenenti al sottogruppo Jo7BX – Vaccini anti Covid 19; esattamente n.2262 ovvero l’85% del totale ed il 90% delle segnalazioni appartenenti alla classe ATC J . Si riscontra che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “Jo7AH-Vaccini meningococcici” è stato maggiormente coinvolto nelle ADR con 203 casi riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8).



Tabella 8-Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR-Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1	
	J01FA-Macrolidi	AZITROMICINA	1	
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1	
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AB-Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa	ENTECAVIR	2	
	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	TENOFOVIR	3	
	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	REMDESIVIR	1	
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	203	
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	2	
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	1	
		VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	3	
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	2	
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	1	
		VACCINO EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE		
	J07BD-Vaccini morbillosi	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	1	
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	1	
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	7	
	J07BM-VACCINO PAPILLOMAVIRUS	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	3	
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	3	
		Jo7BX- VACCINO ANTI COVID 19	VACCINO MRNA COVID 19	1878
			VACCINO ADENOVIRUS COVID 19	404
TOTALE			2518	

Analizzando la classe ATC “L – la classe nella quale ritroviamo maggior numero di segnalazioni è quella “Lo4 – Immunosoppressori”, gli Inibitori del TNFα ed il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 22 segnalazioni. Per quanto concerne l’Etanercept sono state riportate 15 segnalazioni e per Infliximab 10 segnalazioni (Tabella 9).



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

Per quanto concerne la classe “Lo4 – inibitori interleuchine” i principi attivi maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati “Alemtuzumab” con 10 segnalazioni e per la classe Lo1-Agenti antineoplastici “- Lo1-Taxani il “Paclitaxel” con 8 segnalazioni

Tabella 9- Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse riguardanti i farmaci della classe “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
	Lo1AA	FOSFAMIDE	1
	Lo1XA	OXALIPLATINO	3
	Lo1XA	CARBOPLATINO	
	Lo1EC	DABRAFENIB	4
	Lo1CD-Taxani	PACLITAXEL	
	Lo1XA-Composti del platino		
	Lo1EE	TRAMETINIB	1
	Lo1EG	EVEROLIMUS	1
	Lo1EF	ABEMACICLIN	2
	Lo1XC-Anticorpi monoclonali	TRASTRUZUMAB	2
		PANITUMUMAB	2
		BAMLANIVIMAB	2
		DARATUMUMAB	1
		GEMTUZUMAB	2
		PEMBROLIZUMAB	5
	Lo1XE - Inibitori proteinchinasi		
		TRAMETINIB	1
	Lo1EA	PONATINIB	1
Lo2-Terapia endocrina	Lo2BB-Antiandrogeni	APALUTIMIDE	
	Lo2BA	FULVESTRANT	1
	Lo2AE	LEUPRORELINA	1
Lo4 - Immunosoppressori	Lo4AA - Immunosoppressori selettivi	FINGOLIMOD	
		TOFACITINIB	2
		ABATACEPT	3
		VEDOLIZUMAB	2
		MICOFENOLATO	2
	Lo4AB - Inibitori del TNFα	ADALIMUMAB	29
		ETANERCEPT	13
		CERTOLIZUMAB	4
		GOLIMUMAB	3
		INFLIXIMAB	10
	Lo4AC - Inibitori interleuchine	USTEKINUMAB	12
		SECUKINUMAB	8



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

		SARILUMAB	4	
		IXEKIZUMAB	2	
		GUSELKUMAB	1	
		TOCILIZUMAB	2	
	Lo4AD-Inibitori della calcineurina	CICLOSPORINA	8	
	Lo4AX - Altri immunosoppressori	METOTREXATO	10	
	Lo4AX - Altri immunosoppressori	DIMETILFUMARATO	3	
	Lo3AX- Altri immunosoppressori	GLATIRAMER	1	
		FILGRASTIM	1	
Lo3AA-Immunostimolanti	LENOGRASTIM	2		
TOTALE			152	

Il principio attivo maggiormente segnalato in Puglia nel secondo trimestre 2021 è il Vaccino mRNA Covid-19 con 1880 segnalazioni di cui 80 ritenute “grave-altra condizione rilevante”. Il numero elevato delle segnalazioni è dovuto alla campagna vaccinale iniziata alla fine del 2020 e ancora in atto. Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato il “Vaccino adenovirus Covid-19” con 384 segnalazioni di cui n. 57 sono risultate “grave-altra condizione rilevante” e il terzo principio attivo maggiormente segnalato è stato il “Vaccino Men B” oggetto del progetto “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B”, con 203 segnalazioni, solo una di queste è risultata grave coinvolgendo maggiormente la SOC “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (Tabella 10). Tutte le segnalazioni presentano come esito “risoluzione completa”. Il quarto principio attivo maggiormente segnalato è Adalimumab con 31 segnalazioni di cui 3 con criterio di gravità “grave”



Tabella 10. I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 2° trimestre 2021 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° Gravi
VACCINO COVID-19 MRNA	1880	80
VACCINO ADENOVIRUS DI SCIMPANZE' COVID-19	384	57
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	203	2
ADALIMUMAB	31	3
VACCINO ADENOVIRUS TIPO 26-Covid-19	21	4
ETANERCEPT	13	4
USTEKINUMAB	13	1
METOTREXATO	10	5
INFLIXIMAB	10	2
DABIGATRAN	9	8
SECUKINUMAB	8	/
CICLOSPORINA	8	/
VACCINO ROTAVIRUS	7	2
SARILUMAB	4	/
TENOFOVIR	4	/
TOCILIZUMAB	4	/
CERTOLIZUMAB	4	3
GOLIMUMAB	3	/
DIMETILFUMARATO	3	/
IKEKIZUMAB	2	/