



**REGIONE
PUGLIA**



RAPPORTO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA-PUGLIA ANNO 2021



A cura del
**Centro Regionale di Farmacovigilanza
della Regione Puglia**

La stesura del presente rapporto è stata curata dai Farmacisti del CRFV della Regione Puglia:

Dott. Sandro CASSIANO (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

Dott.ssa Stella SAPONARO (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

-Responsabile Farmacovigilanza Regione Puglia:

Dirigente Sezione Farmaci, Dispositivi medici, Assistenza integrativa Dott. Paolo STELLA

-Referente del CRFV e Responsabile Scientifico di Farmacovigilanza:

Direttore Dipartimento Farmaceutico ASL BT Dott.ssa Domenica ANCONA

Responsabili Locali di Farmacovigilanza della Regione Puglia:

Margherita PADOVANO, AOUC Policlinico di Bari

Almagrazia GIANNANDREA, ASL BA

Martina CORTELLETTI, E.E. "F. Miulli" (BA)

Pietro TRISOLINI, IRCCS "S. De Bellis" (BA)

Maria RUCCIA, I.C.S. "S. Maugeri" (BA)

Concetta CALABRO', IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"

Benedetta PEZZUTO, ASL BR

Antonio TRABACCA, IRCCS "E.Medea" (BR)

Francesca Vittoria RIZZI, ASL BT

Rosanna STEA, AOU "Ospedali Riuniti di Foggia"

Andrea Ciaccia, ASL FG

Alessandra Puteo, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza (FG)

Caterina MONTINARI, ASL LE

Antonietta Giuseppa FERRARO, EE "G. Panico" (LE)

Grazia CANNARILE, ASL TA

Indice

Andamento delle segnalazioni	4
Segnalazioni analizzate per sesso	8
Segnalazioni analizzate per età	9
Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore	11
Segnalazioni analizzate per gravità ed esito	15
Segnalazioni analizzate per struttura sanitaria	20
Analisi delle segnalazioni da farmaco per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	22
Distribuzione delle segnalazioni per SOC	24
Analisi delle segnalazioni da Farmaco per nesso di causalità	25
Principi attivi maggiormente segnalati in Puglia nel 2021	26
Conclusioni	27
Indice delle Figure	29
Indice delle Tabelle	30

Andamento delle segnalazioni

Nel presente rapporto vengono illustrati i dati relativi alle segnalazioni delle sospette reazioni avverse a farmaci (*AdverseDrugReaction*, ADR) e vaccini (*AdverseEventFollowingImmunization*, AEFI) effettuate nella Regione Puglia nell'anno 2021. L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla piattaforma Vigisegn (aggiornata al 15/02/2022), per data di inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dal 1° gennaio al 31 dicembre 2021.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella RNF n. **7399** segnalazioni di sospette ADR/AEFI di cui n. 794 (10,73% del totale) riguardano reazioni gravi. Il tasso di segnalazione nell'anno 2021 è pari a 1881/milione di abitanti, ben al di sopra del Gold Standard (300 segnalazioni/milione di abitanti) e rappresentativo di un efficiente sistema di farmacovigilanza nella regione Puglia, come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Popolazione: **3.953.305 (fonte ISTAT 2021)**

N° schede pervenute: **7399**

Tasso di segnalazione: **1881** segnalazioni/milione di ab.

Schede con reazioni gravi: **794 (10,73%)**

L'andamento delle ADR/AEFI nel decennio 2011-2021 è illustrato nella seguente Figura 1:

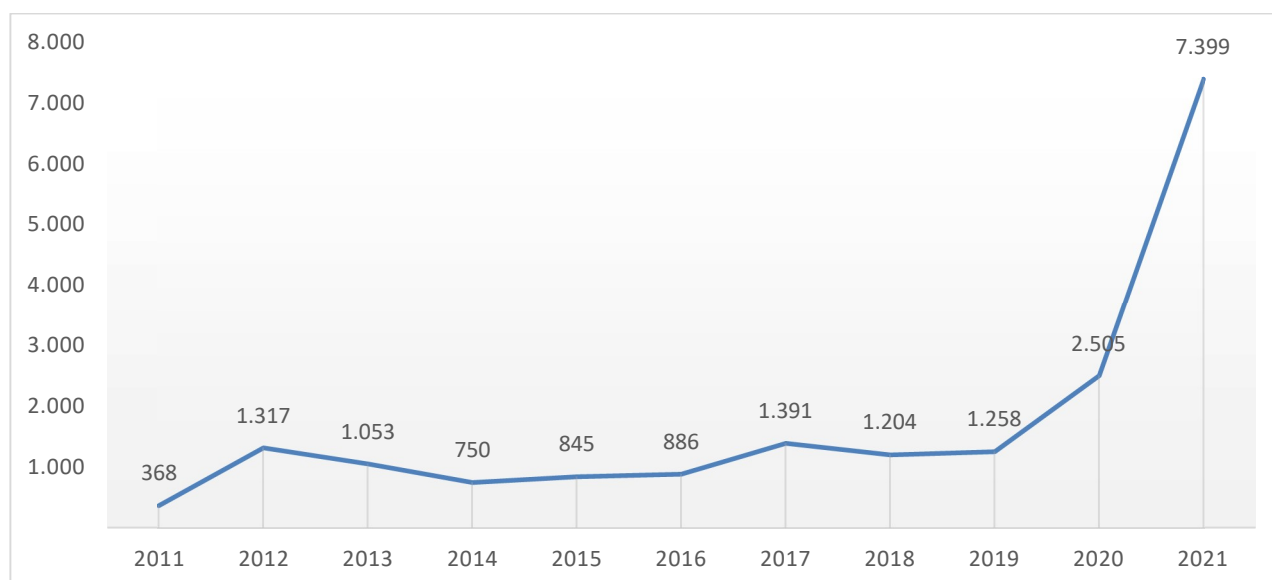


Figura 1 - Andamento temporale del numero di sospette ADR/AEFI nel decennio 2011-2021 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Come si può notare, il maggior numero di sospette ADRs si riscontra negli anni 2012, 2017, 2018, 2019 e 2020, in cui sono stati avviati in Puglia diversi Progetti di Farmacovigilanza attiva, per avere poi nell'anno 2021 un numero di segnalazioni mai registrato prima, data la campagna vaccinale anti-Covid19 e dovuto anche all'impegno professionale profuso dagli operatori sanitari durante lo stato emergenziale pandemico. Si riscontra un incremento del numero di sospette ADRs pari al 195% e parallelamente il tasso di segnalazione in Puglia è passato da n. 634 nel 2020 a n. 1881 segnalazioni di sospette ADR per milione di abitanti nel 2021 (Tabella 1).

ANNI	SEGNALAZIONI	N° ABITANTI PUGLIA	TASSO SEGNALAZIONE (per mln di abitanti)
2011	368	4.091.259	90
2012	1317	4.050.072	325
2013	1053	4.050.803	260
2014	750	4.090.266	183
2015	845	4.090.105	207
2016	886	4.077.166	217
2017	1392	4.063.888	343
2018	1209	4.048.242	299
2019	1257	4.029.053	312
2020	2505	3.953.305	634
2021	7399	3.933.777	1881

Tabella 1- Numero segnalazioni, numero abitanti e relativi tassi di segnalazione (per mln abitanti) negli anni dal 2011 al 2021 - Regione Puglia- fonte RNF, dati ISTAT con elaborazione dati applicativo Vigisegn

Questo forte trend positivo è stato registrato non solo in Puglia ma in tutte le realtà italiane, che hanno registrato un incremento del tasso di segnalazione (Tabella 2).

Regione sanitaria fonte primaria	2020	2021	Δ%
ABR	189	1.038	449
BAS	138	343	149
CAL	611	1.814	197
CAM	4.072	14.096	246
EMI	2.849	18.963	566
FRI	1.228	7.921	545
LAZ	1.252	8.410	572
LIG	241	2.110	776
LOM	8.748	26.348	201
MAR	421	2.176	417
MOL	122	878	620
NNN	6.029	6.807	13
PAB	89	1.208	1257
PAT	155	1.866	1104
PIE	1.138	20.771	1725
PUG	2.505	7.399	195
SAR	281	3.021	975
SIC	2.537	6.405	152
TOS	5.044	9.266	84
UMB	403	2.714	573
VAL	27	155	474
VEN	3.621	22.023	508
ITALIA	41.700	165732	297,1%

Tab. 2- Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2020 e nel 2021 per Regione - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

In Puglia, complessivamente, nel 2021 l'87% delle segnalazioni inserite in RNF sono segnalazioni "spontanee", il 12,6% sono riconducibili a segnalazioni "da studio", che includono sia segnalazioni provenienti da "usi individuali" sia da progetti di farmacovigilanza attiva (Figura 3).

Si evidenzia un sostanziale incremento delle segnalazioni "spontanee" rispetto all'anno precedente. (Tabella 3).

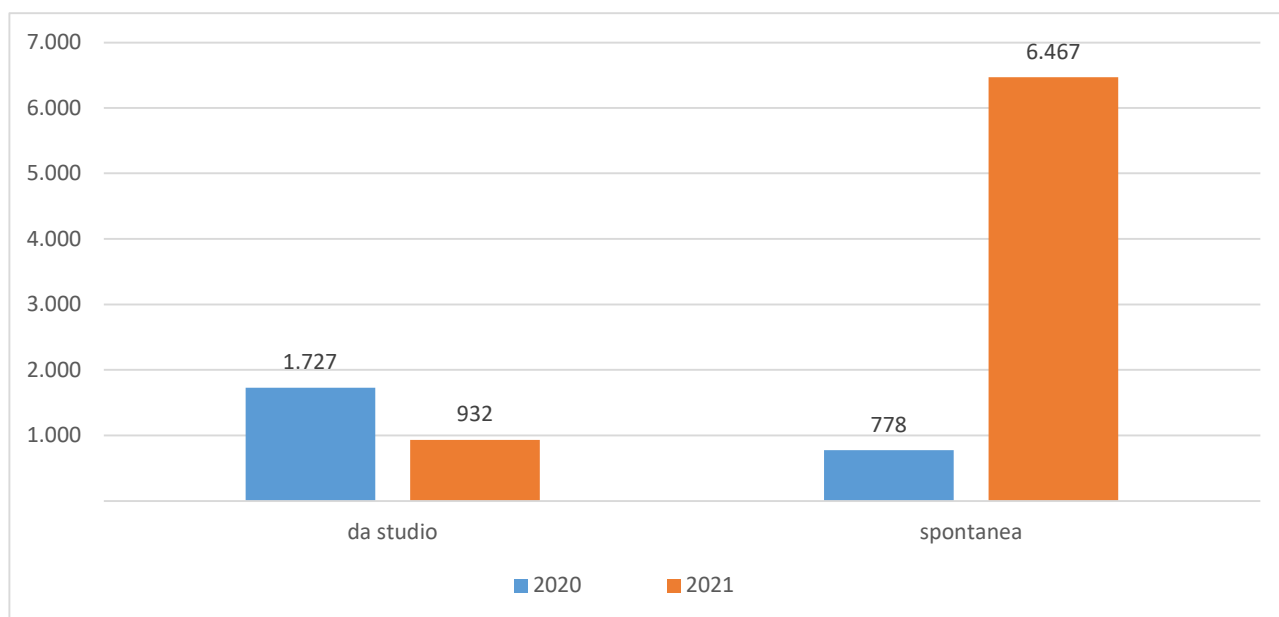


Figura 2 - Confronto del tipo di segnalazione (spontanea, da studio) nel 2020 vs 2021 - Regione Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Anno	Spontanea	Da studio	Totale
2020	778	1727	2505
2021	6467	932	7399
$\Delta\%$	+731%	-46%	195%

Tabella 3 - Confronto numero segnalazioni (spontanea, da studio) nel 2020 vs 2021 e delta percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Il 73,43% del totale delle segnalazioni inserite in RNF sono state inviate tramite il portale *web* “Vigifarmaco”. Infatti, nell’anno in corso si è verificata una maggiore segnalazione tramite la piattaforma “Vigifarmaco” rispetto alla RNF (Figura 4).

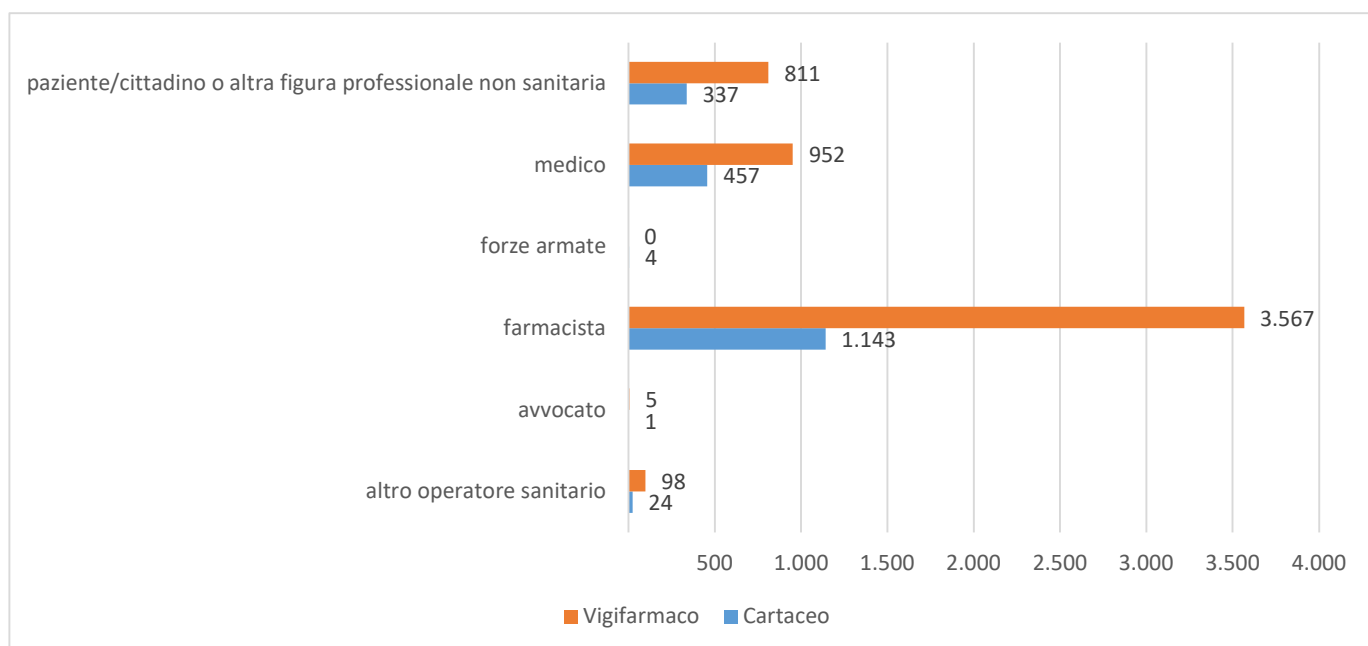


Figura 3 - Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco nell'anno 2021 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni analizzate per sesso

L'analisi delle segnalazioni elaborate per le reazioni verificatesi su soggetti di sesso maschile o femminile evidenzia che quelle relative a soggetti di sesso femminile sono pari al 62% (n. 4586) del totale, rispetto a quelle riguardanti i pazienti di sesso maschile pari al 37% (n. 2731). Per il restante 1% (n. 82) delle schede, il segnalatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR (Figura 5)



Figura 4 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per sesso in Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Questi dati sono sovrapponibili a quanto si è verificato sull'intero territorio nazionale: 66% (n. 108352) di segnalazioni per le pazienti di sesso femminile vs 34% (n. 55935) per i pazienti di sesso maschile nel 2021. L'incidenza superiore delle ADRs per le donne, con un incremento del 254% rispetto al 2020, potrebbe essere legata sia a fenomeni di tipo fisiologico, quali i cicli ormonali, la gravidanza e la menopausa, con tutte le problematiche ad esse correlate, sia di tipo socio-ambientale, con una maggiore *compliance* alla terapia da parte delle donne e al maggior numero di donne nella popolazione totale (Tabella 4).

Sesso del paziente	N° casi PUGLIA 2020	N° casi PUGLIA 2021	Δ% PUGLIA
femmina	1.295	4586	254%
maschio	1.191	2731	129%
non disponibile	19	82	331%
Totale segnalazioni	2.505	7399	195%

Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni analizzate per sesso 2020 vs 2021 e loro percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni analizzate per età

L'analisi delle segnalazioni estrapolate per fascia di età evidenzia che la maggior parte riguarda "l'adulto" e "l'anziano", con un incremento rispettivamente del +4,9% e del +5,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 5).

Anno	Neonato (≤1 mese)	Infante (1-23 mesi)	Bambino (2-11 anni)	Adolescente (12-17 anni)	Adulto (18-65 anni)	Anziano (≥65 anni)	Non disponibile	Totale
2021	2	848	26	39	5005	1422	57	7399
2020	10	1363	32	15	845	211	29	2505
Δ%	-0,8%	-0,37%	-0,18%	+1,6%	+4,9%	+5,7%	0,9%	195%

Tabella 5 - Confronto numero segnalazioni 2021 vs 2020 e delta (Δ%) per classe d'età - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Nella regione Puglia il numero delle segnalazioni analizzate per fascia d'età dei pazienti si allinea all'andamento nazionale; in Italia, infatti, nell'anno 2021 abbiamo n. 114237 schede di sospette reazioni avverse per gli "adulti", n. 27573 per gli "anziani" e n. 16902 per "infante". Nella nostra regione la maggior parte di segnalazioni appartiene all'età "adulto" con n. 5005 segnalazioni e alla fascia di età "anziani" con n. 1422 segnalazioni. Sicuramente il dato pugliese risente della campagna vaccinale iniziata nei primi mesi dell'anno in analisi. Il dato italiano si allinea al dato regionale per la stessa motivazione ed anche perché gli "adulti" rappresentano i maggiori utilizzatori di farmaci, insieme agli "anziani", i quali sono caratterizzati spesso da terapie complesse con co-morbidità e politerapie farmacologiche (Figura 6).

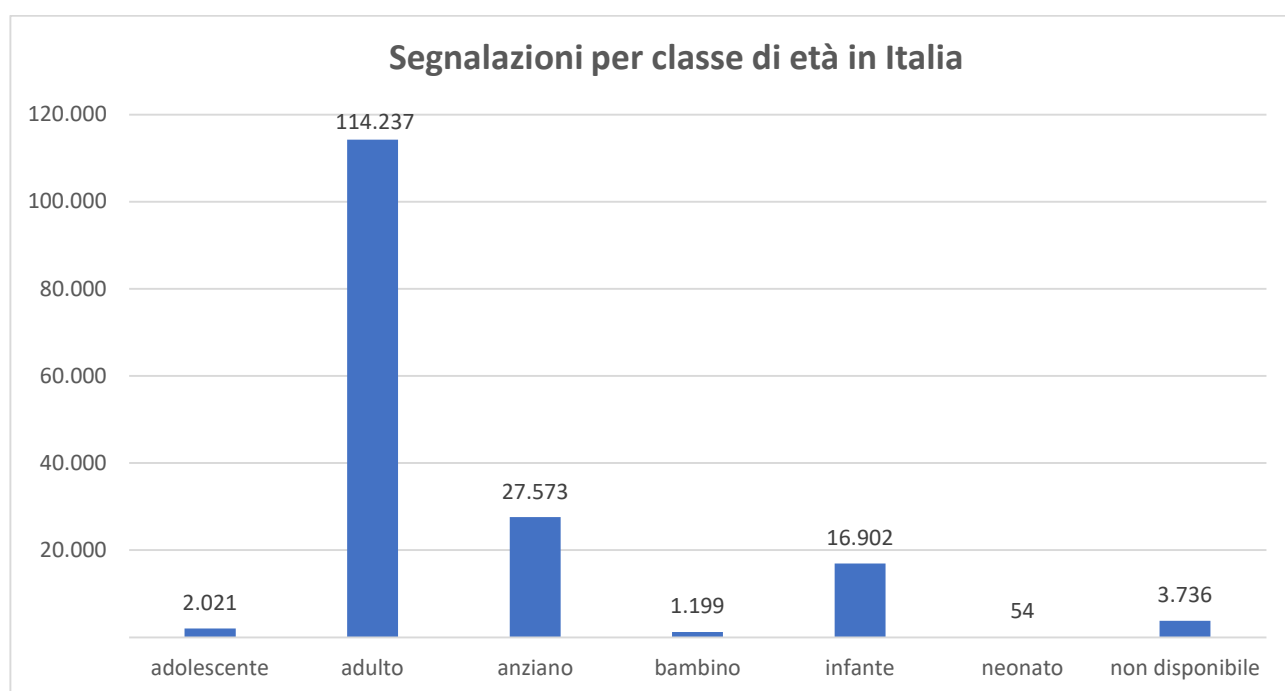


Figura 5 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età - Italia 2021. (Neonato ≤ 1 mese, Infante 1-23 mesi, Bambini 2-11 anni, adolescente 12-17 anni, Adulto 18-65 anni, Anziano ≥ 65 anni). Fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn .

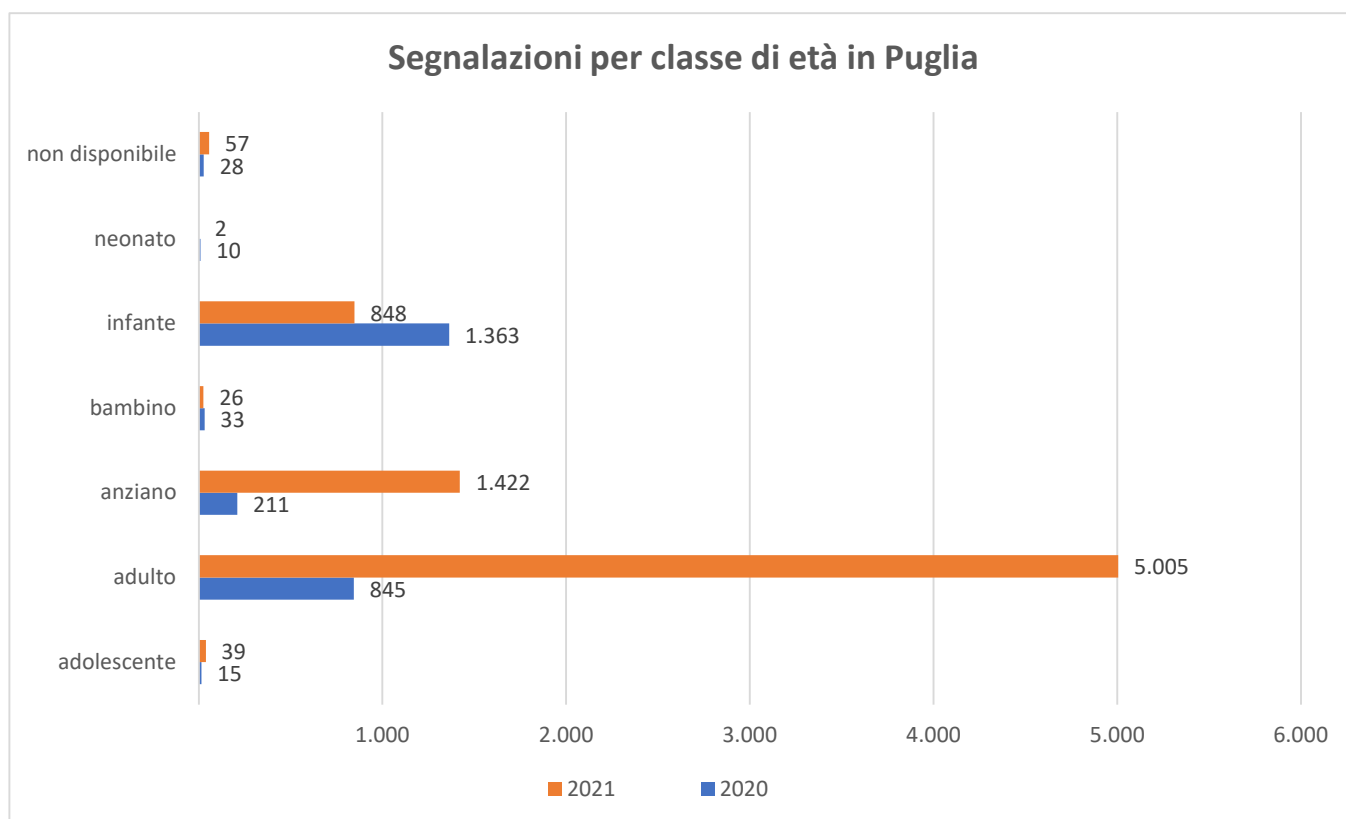


Figura 6 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età - Puglia 2021. (Neonato ≤ 1 mese, Infante 1-23 mesi, Bambini 2-11 anni, adolescente 12-17 anni, Adulto 18-65 anni, Anziano ≥ 65 anni). Fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Analizzando le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci registrate in Puglia nel confronto 2021 vs 2020, rileviamo sempre maggiori segnalazioni per la fascia di età “adulto”. Questo conferma l’avvio della campagna di vaccinazione ancora in fase di svolgimento nella nostra regione in questi ultimi anni (Figura 7).

Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore

La distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) in base alla tipologia del segnalatore viene riportata nella Figura 8; in essa si evidenzia come i “farmacisti” nel 2021 rappresentino la categoria professionale che ha maggiormente contribuito alle segnalazioni da farmaci. I farmacisti, coinvolti anche nei progetti di farmacovigilanza attiva, hanno contribuito al superamento del *Gold Standard*, con il 63,7% delle segnalazioni, mentre al secondo posto si collocano i “medici” con il 19% delle segnalazioni; i “pazienti/cittadini” registrano un 15,6% e gli “altri operatori sanitari” contribuiscono con il 1,64%.

Analizzando il confronto tra le diverse tipologie di segnalatore tra il 2021 ed il 2020 appare evidente la predominanza delle figure professionali dei “farmacisti” e dei “medici”.

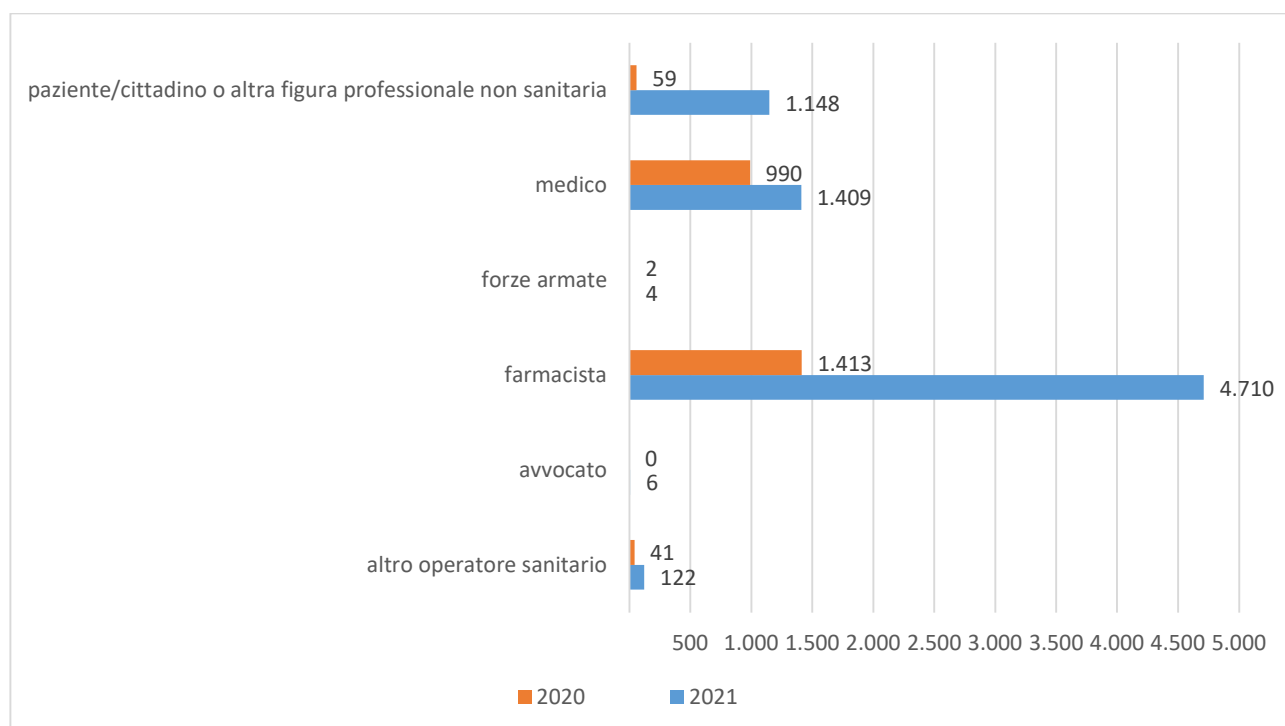


Figura 7 - Confronto delle sospette segnalazioni registrate in Puglia nel 2021 vs 2020 ed esaminate in base alla qualifica del segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Da un’analisi più approfondita si riscontra un aumento del 233% delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci, proveniente dai “farmacisti” nel 2021 rispetto al 2020; anche la figura professionale dei “medici” ha incrementato le segnalazioni con un + 42% rispetto al 2020. Si riscontra anche un notevole incremento delle segnalazioni per i “pazienti/cittadini” e per “altro operatore sanitario” con rispettivamente il + 1846% e il + 198% rispetto all’anno 2020. Nel 2021 in assoluto c’è un incremento del 195% delle segnalazioni (Tabella 6).

Qualifica segnalatore	2020				2021			
	Spontanea	%	Da studio	%	Spontanea	%	Da studio	%
Farmacista	164	21,1	1249	72,3	3892	60,2	818	87,8
Medico	521	67	469	27,2	1325	20,5	84	9
Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	58	7,5	1	0,1	1120	17,3	28	3

Altro operatore sanitario	33	4,2	8	0,4	120	1,8	2	0,2
Avvocato	/	/	/	/	6	0,1	/	/
Forze armate	2	0,2	/	/	4	0,1	/	/
Totale	778	100	1727	100	6467	100	932	100

Tabella 6 - Confronto numero segnalazioni spontanee e da studio 2021 vs 20 e percentuale per qualifica del segnalatore in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Le segnalazioni provenienti da farmacisti hanno registrato un incremento percentuale del 233%, con un numero pari a n. 4710 rispetto alle n. 1413 dell'anno precedente; nel 2021 si è registrato un incremento pari al 42% delle segnalazioni provenienti da medici (n. 1409 a fronte di n. 990 dell'anno 2020). Per quanto riguarda le segnalazioni provenienti da "paziente/cittadino" riportiamo un forte incremento pari al 1846%, passando da n. 59 nel 2020 a n. 1148 segnalazioni nel 2021 e per "altro operatore sanitario" un incremento del +198%(Tabella 7).

Anno	Altro operatore sanitario	Farmacista	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	Forze armate	Avvocato	Totale
2021	122	4710	1409	1148	4	6	7399
2020	41	1413	990	59	2	0	2505
Δ%	198%	233%	42%	1846%	100%		+195%

Tabella 7 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) 2021 vs2020 e delta percentuale per qualifica segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Analizzando nello specifico il totale delle segnalazioni inserite in RNF, l'87% (n. 6467) sono riconducibili alla segnalazione spontanea. Un tale numero deriva principalmente dalle ADRs da vaccino per la campagna vaccinale anti-Covid 19 avutasi nel 2021, mentre il 13% (n. 932) derivano da segnalazioni da studio.

Il 98,6% (n. 4606 segnalazioni) sono da attribuire all'attività svolta dai farmacisti SSR del Centro Regionale di Farmacovigilanza e dai farmacisti presenti nelle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS

pubblici, impegnati per il potenziamento delle attività di farmacovigilanza. Solo il 2,2% (n. 104 segnalazioni) è stato inserito da farmacisti operanti in farmacie di comunità (Tabella 8).

Si evidenzia un numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti di comunità (n. 104) che risulta ancora inadeguato rispetto alle segnalazioni dei farmacisti appartenenti ad enti pubblici (n. 4606), soprattutto in considerazione del maggior numero e della presenza capillare delle farmacie private sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88) (Tabella 8).

	Segnalazioni da Farmacisti ASL/Ospedalieri/ Farmacovigilanza	Segnalazioni da Farmacisti di Comunità	TOTALE
N. Segnalazioni 2021	4606	104	4710
N. Farmacie	88	1245	

Tabella 8 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2021 in Puglia suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Effettuando poi un'analisi delle segnalazioni inserite in RNF e provenienti da medici (n. 1409), si riscontra che n. 418 provengono dalla categoria dei medici convenzionati (MMG, PLS, medici di continuità assistenziale, medici ambulatoriali, medici di medicina dei servizi e medici di emergenza sanitaria territoriale); la restante parte delle ADRs proviene da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS). Basandoci sul censimento dei medici all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (n. 6235), rispetto ai medici specialisti, dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche (n.7534), presentano un tasso di segnalazione inferiore. Permane, dunque, la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di possibili reazioni avverse (Tabella 9).

	SEGNALAZIONI DA MEDICI SPECIALISTI	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
N. Segnalazioni 2021	991	418	1409
N. Medici	7534	6235	

Tabella 9-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2021 suddivise per qualifica di Medico segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Pur continuando ad utilizzare il modello di segnalazione cartaceo, la possibilità di effettuare le segnalazioni *online* su Vigifarmaco viene comunque apprezzata da farmacisti e medici, riportando un numero di schede totali segnalate con Vigifarmaco pari a 5433 vs 1966 segnalate su scheda cartacea nel 2021 (Figura 9).

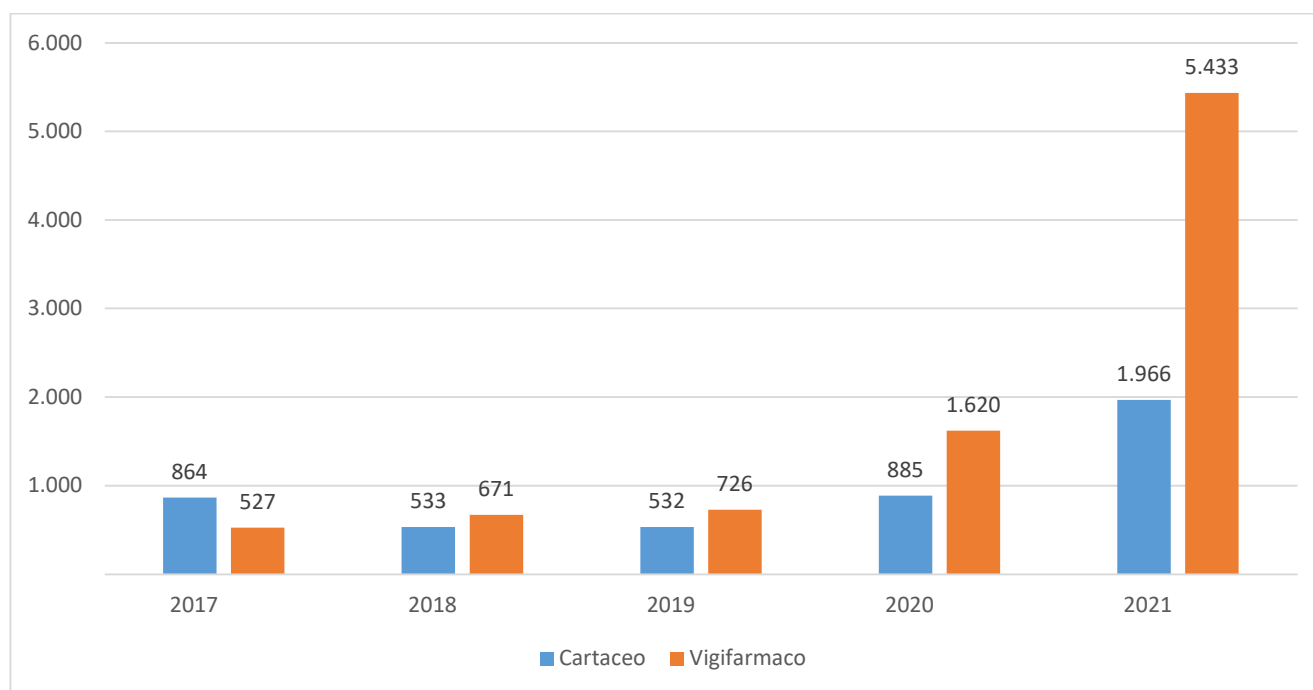


Figura 8 - Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI effettuate attraverso le due diverse modalità di segnalazione (Vigifarmaco o schede cartacee) dal 2017 al 2021. Fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazioni analizzate per gravità ed esito

La distribuzione delle sospette ADR/AEFI inserite nella RNF classificate per gravità nell'anno 2021 è descritta nella Figura 10. L' 89,2% delle sospette ADR (n. 6600 schede) sono risultate "NON GRAVI", il 10,7% (n. 795 schede) "GRAVI" e, infine, solo n. 4 segnalazioni hanno registrato una gravità "non definita".

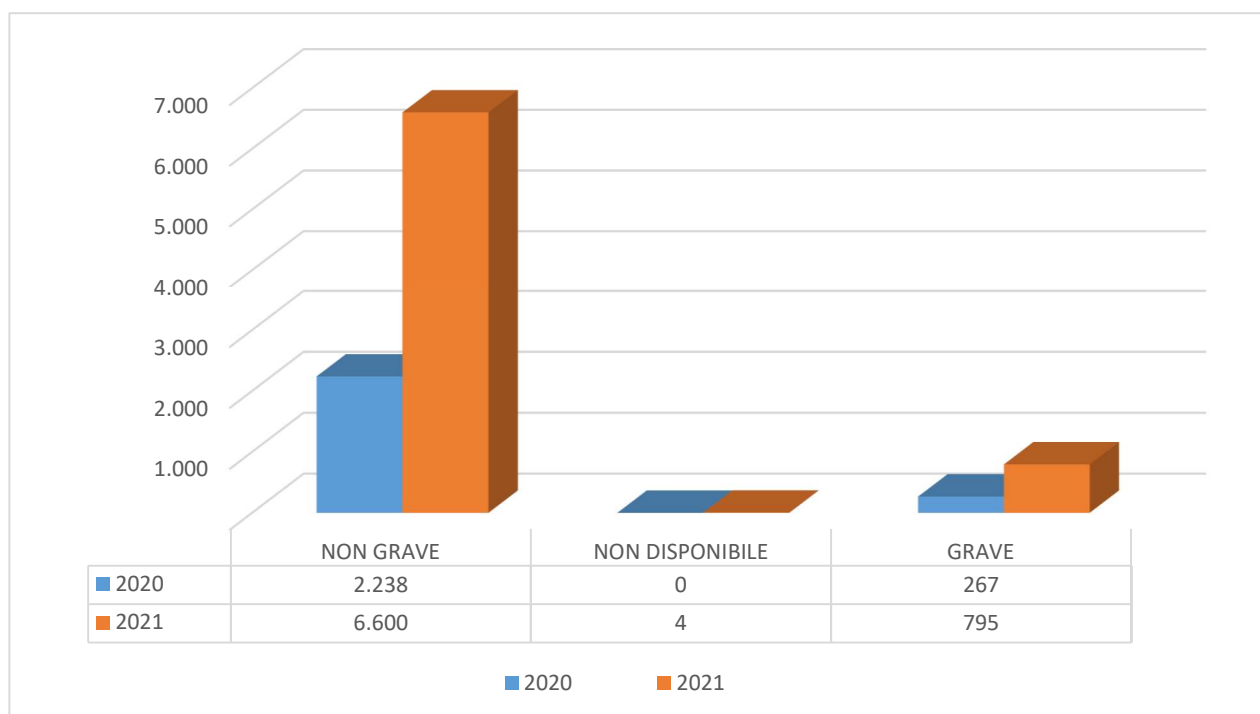


Figura 9 - Segnalazioni per gravità nel 2020 e 2021 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Le n. 795 segnalazioni gravi sono state classificate come “altra condizione clinicamente rilevante” (n. 390 schede), “ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” (n. 230 schede), “decesso” (n. 49 schede), “pericolo di vita” (n. 59 schede) ed infine “invalidità grave e permanente” (n. 64 schede) (Figura 11).

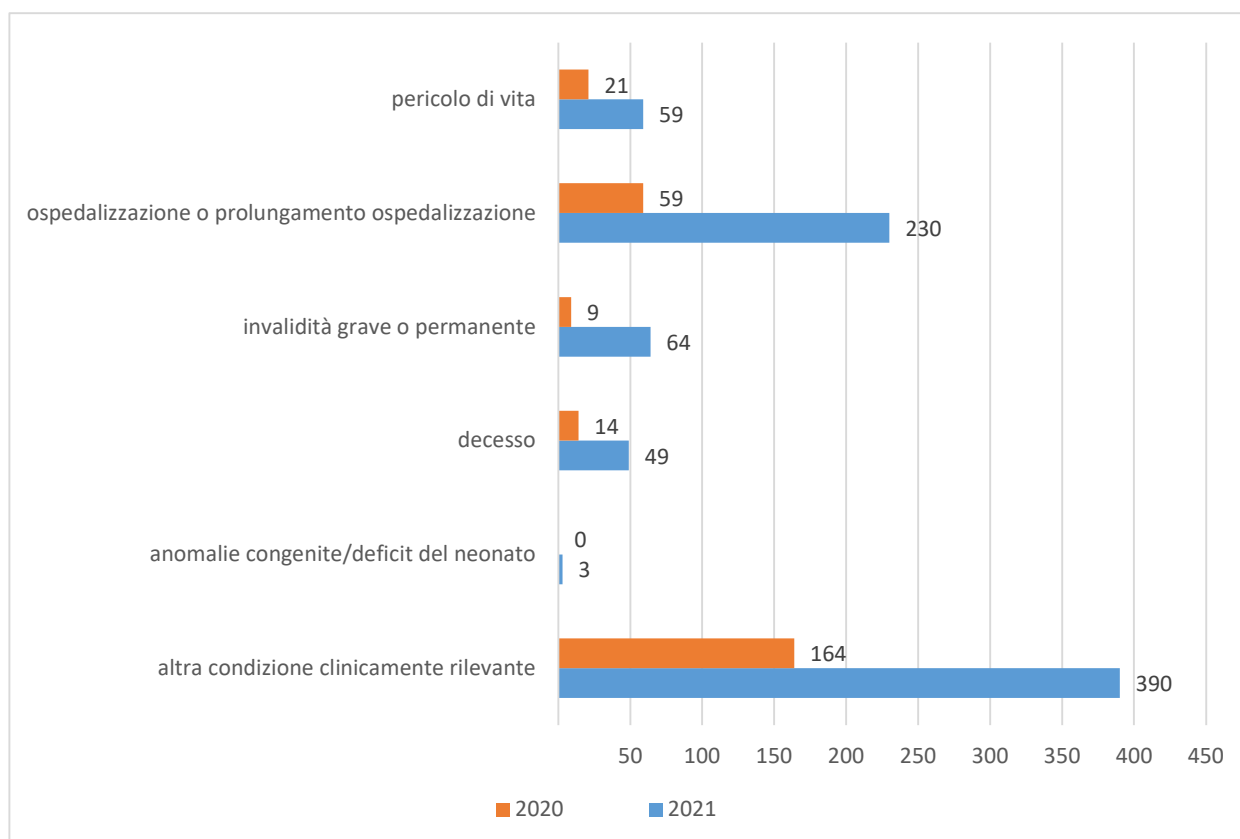


Figura10 - Segnalazioni GRAVI registrate in Puglia nel 2021, classificate in base al criterio di gravità fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Nel 2021 emerge un allineamento con il 2020, in quanto il 10,7% delle segnalazioni sono risultate essere “gravi” e l’89% “non gravi”, come per il 2020. Inoltre, si evince una buona definizione del criterio di gravità nella fase di inserimento e *follow-up* della reazione avversa, in quanto il numero delle schede con gravità “non definita” è pari a n. 4 (Tabella 10).

Anni	Grave/%	Non Grave/%	Non definito	Totale
2020	267 (10,7%)	2238 (89,3%)	0	2505
2021	795 (10,7%)	6600 (89,2%)	4 (0,1%)	7399
Δ%	198%	195%	-	195%

Tabella 10 - Segnalazioni per gravità nel 2020 vs 2021 e delta percentuale - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Estrapolando le segnalazioni e classificandole in base all'esito, delle n. 7399 sospette ADR/AEFI segnalate nel 2021, la "risoluzione completa" registrata in RNF riguarda il 72% (n. 5328) dei casi, mentre il "miglioramento" riguarda il 6,2% (n. 456); per l'8,5% (n. 630) l'esito è "non disponibile", per l'11,1% (n. 821) risulta essere "non ancora guarito", per l'1,5% (n. 115) l'esito risulta essere "risoluzione con postumi" e per il restante 0,7% (n. 49) delle segnalazioni l'esito è stato "decesso" (Figura 12).

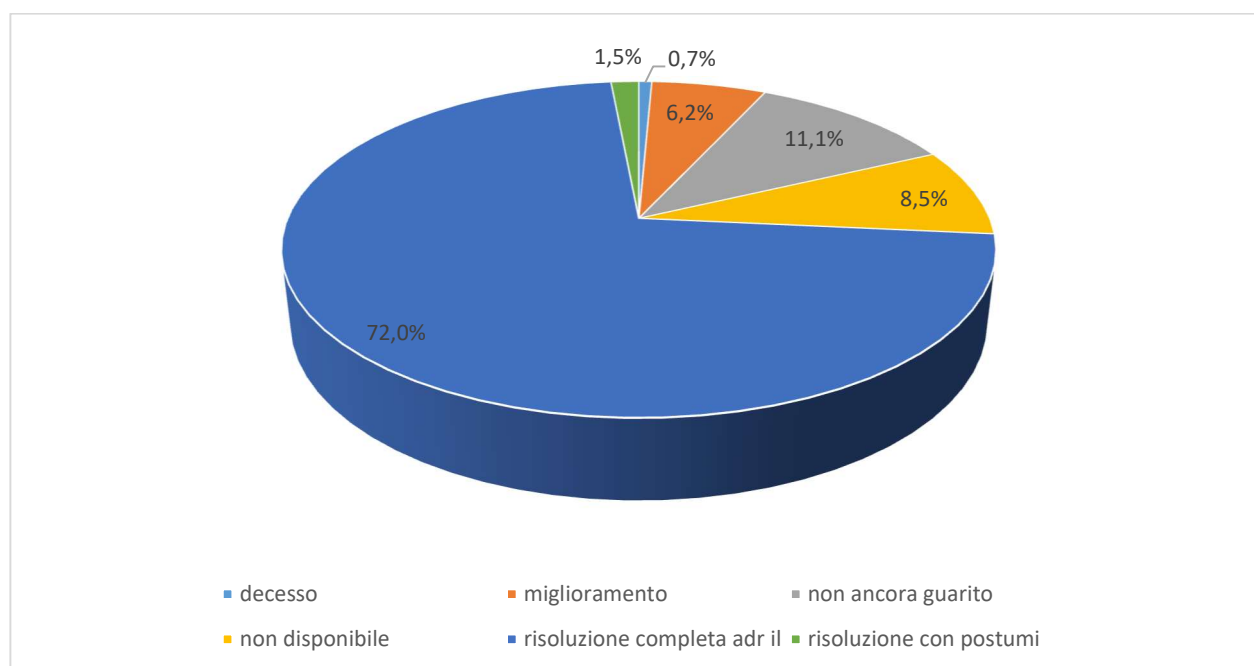


Figura 11 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per esito della reazione nel 2021 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Si evidenzia che le segnalazioni registrate in Puglia ed analizzate in base all'esito riportano un netto incremento per "risoluzione completa" pari al +160% rispetto all'anno 2020. (Figura 13)

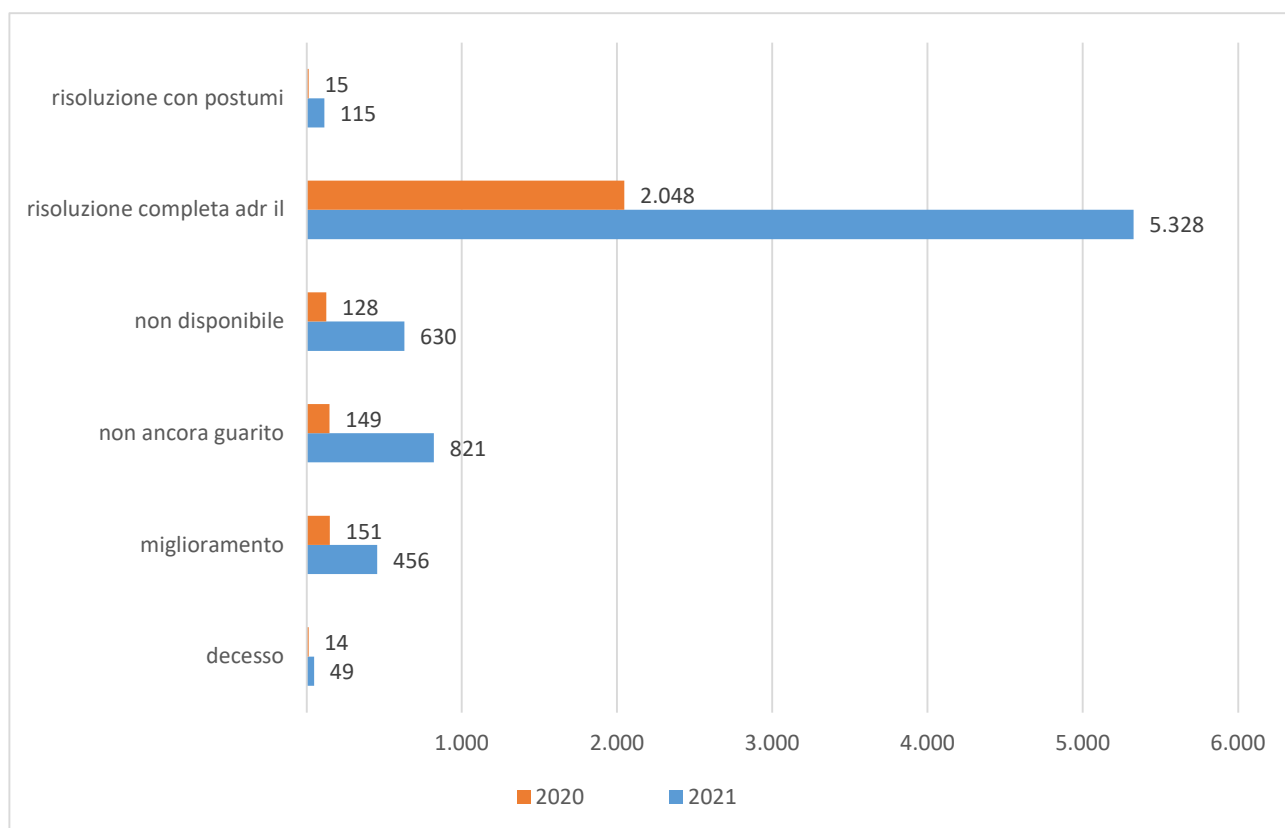


Figura 12 - Segnalazioni analizzate per Esito nel 2021 vs 2020 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

L'analisi delle segnalazioni fatta in base "all'esito" dal confronto con il 2020 ($\Delta\%$) evidenzia che nel 2021 ben il +160% di esse ha riportato "risoluzione completa" mentre +202% ha registrato "miglioramento", il +451% esito "non ancora guarito", il +667% "risoluzione con postumi" e il +250% "esito fatale/decesso" che comunque rimane allineato all'anno precedente (Tabella 11)

ESITO	2020	2021	$\Delta\%$
RISOLUZIONE COMPLETA	2048 (81,8%)	5328 (72%)	160%
NON ANCORA GUARITO	149 (5,9%)	821 (11,1%)	451%
NON DISPONIBILE	128 (5,1%)	630 (8,5%)	392%
MIGLIORAMNETO	151 (6%)	456 (6,2%)	202%
RISOLUZIONE CON POSTUMI	15 (0,6%)	115 (1,5%)	667%
DECESSO	14 (0,6%)	49 (0,7%)	250%
TOTALE SEGNALAZIONI	2505	7399	

Tabella 11 - Segnalazioni analizzate per esito nel 2020 vs 2021 e delta percentuale - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazioni analizzate per struttura sanitaria

Le Aziende Sanitarie Locali che hanno registrato il maggior numero di segnalazioni nell'anno 2021 sono state la ASL LE, l'ASL BT e l'ASL BA. Tra le Aziende Ospedaliere, il Policlinico di Bari (n. 409 segnalazioni) ha contribuito significativamente alle segnalazioni di sospette reazioni avverse nel 2021 (Figura 14).

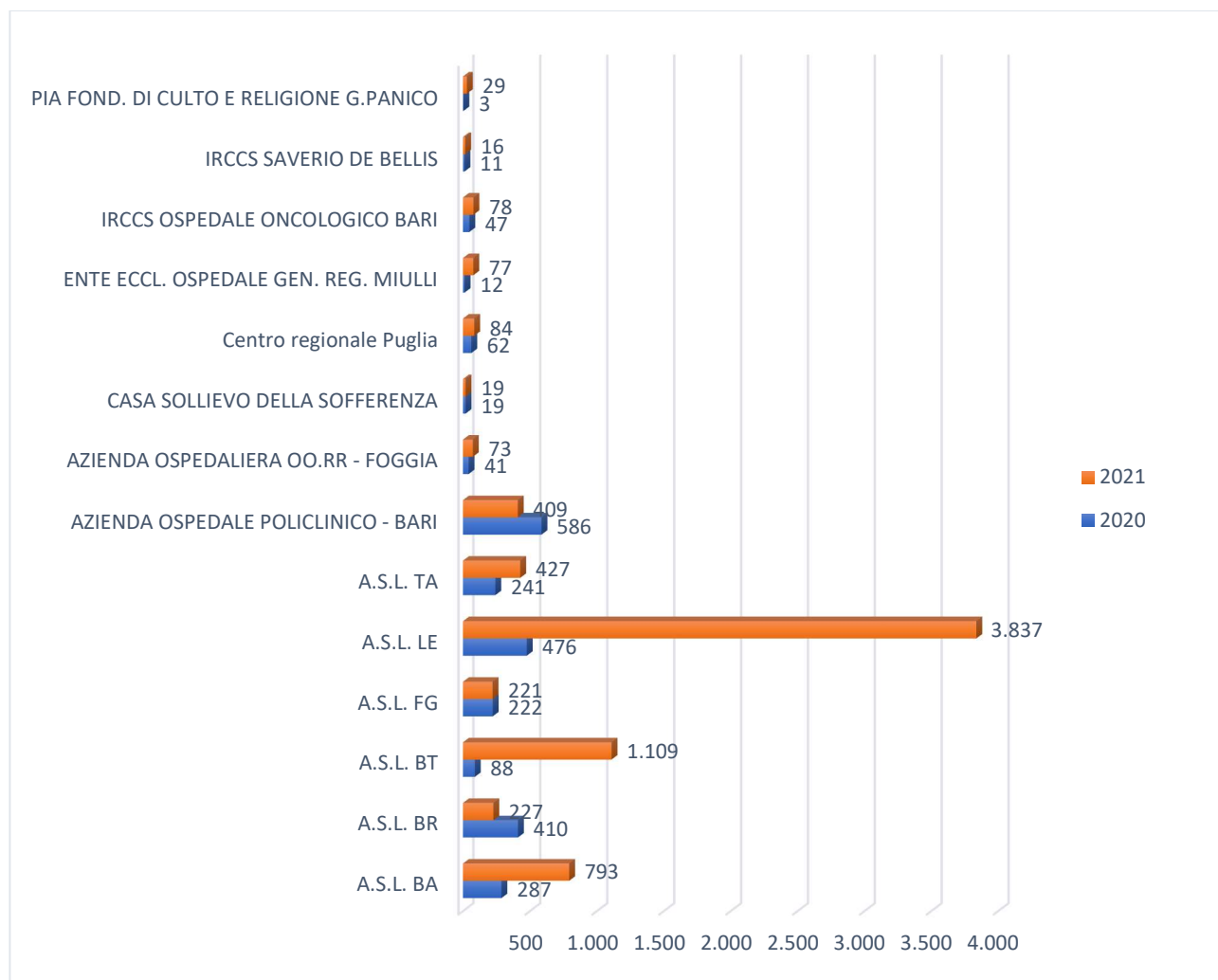


Figura 13 - Segnalazioni analizzate per Fonte primaria nel 2021 vs 2020 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

La distribuzione percentuale delle segnalazioni effettuate nel 2021 (n. 7399) da tutte le ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS della Regione Puglia ha mostrato un generale incremento; il maggior numero di segnalazioni sono provenienti dalla ASL LE, ASL BT e ASL BA, rispettivamente con n. 3837 (52% del totale delle schede inserite in RNF), n. 1109(15% del totale) e n. 793 segnalazioni (11% del totale) (Figura 15); per le rimanenti tre aziende sanitarie locali si registra comunque un aumento nel numero di segnalazioni (Tabella 12). L' Azienda locale ASL BR e l'Azienda Ospedaliera Policlinico Bari mostrano un leggero decremento rispetto al 2020, molto probabilmente per un rallentamento delle segnalazioni provenienti dagli studi di farmacovigilanza attiva.

Da un confronto dell'anno 2021 con il 2020 si evidenzia un incremento ($\Delta\%$) del +1160% per la ASL BT, del +706% per l'ASL LE e del +867% per l'Ospedale "Panico" di Lecce (Tabella 12).

STRUTTURA SANITARIA FONTE PRIMARIA	N. SEGNALZIONI 2020	N. SEGNALZIONI 2021	$\Delta\%$
A.S.L. BA	287	793	176%
A.S.L. BR	410	227	-45%
A.S.L. BT	88	1.109	1160%
A.S.L. FG	222	221	0%
A.S.L. LE	476	3.837	706%
A.S.L. TA	241	427	77%
AZIENDA OSP. POLICLINICO - BARI	586	409	-30%
AZIENDA OSP. OO.RR - FOGGIA	41	73	78%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	19	19	0%
CENTRO REGIONALE FARMACOVIGILANZA	62	84	35%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	12	77	542%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	47	78	66%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	11	16	45%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	3	29	867%
TOTALE	2505	7399	195%

Tabella 12 - Distribuzione delle ADR/AEFI nel 2021 vs 2020 per struttura sanitaria e calcolo del delta percentuale - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

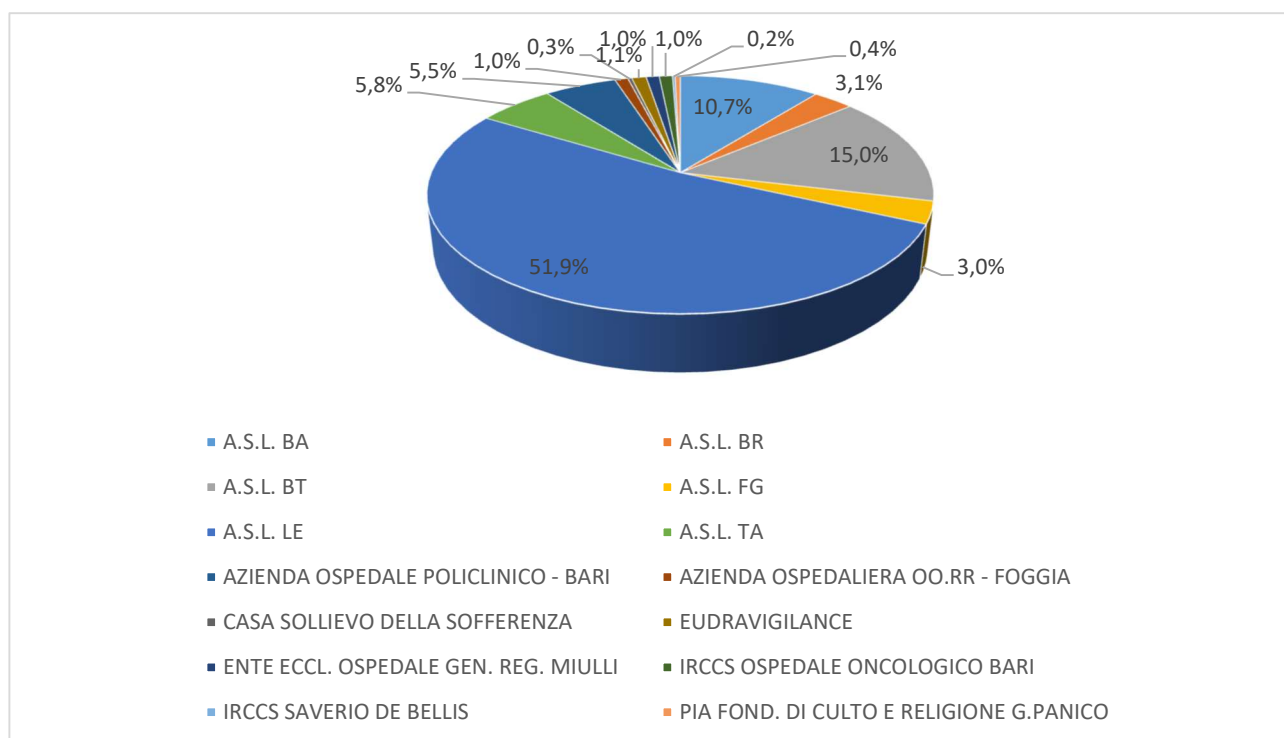


Figura 14 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2021 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Analisi delle segnalazioni da farmaco per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)

Le segnalazioni pervenute sono state analizzate 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 anche a classi differenti e per questo motivo il numero delle segnalazioni raggruppate per ATC potrebbe risultare maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute (7516 vs 7399).

I farmaci maggiormente segnalati nel 2021 sono quelli della classe ATC "J", "Antimicrobici generali per uso sistemico" (n. 6764). A seguire la classe L "Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" (n. 544), la classe ATC N "Sistema nervoso" (n. 52) e ATC B "Sangue ed organi emopoietici" (n. 38). In particolare, analizzando l'ATC "J" fino al secondo livello, la classe J07-Vaccini risulta maggiormente segnalata con n. 6764 dosi di vaccino segnalate. Bisogna precisare che il 77,5% (n. 5733) di queste sono riconducibili alla campagna vaccinale anti-Covid 19 in atto.

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2020	2021	Δ%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	2027	6764	234%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	456	544	19%
N - Sistema nervoso	42	52	24%
B - Sangue ed organi emopoietici	36	38	6%
M - Sistema muscolo-scheletrico	19	19	0%
R - Sistema respiratorio	6	18	200%
V - Vari	/	17	/
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	9	14	56%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	20	14	-30%
C - Sistema cardiovascolare	16	13	-19%
D - Dermatologici	3	10	233%
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	3	8	167%
S - Organi di senso	5	4	-20%
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	/	1	/
Non disponibile	4	0	-100%
Totale	2667	7516	182%

Tabella 13– Distribuzione dei farmaci coinvolti nelle sospette ADR/AEFI per classe ATC - Regione Puglia - anno 2021 vs 2020 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

La seconda classe terapeutica con maggior numero di segnalazioni nel corso del 2021 è la L “Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” con n. 544 farmaci segnalati nel corso dell’anno in esame a fronte di n. 456 farmaci dell’anno 2020. Per quasi tutte le altre classi i dati riportano un tasso di segnalazione stabile rispetto a quelli dello scorso anno (Tabella 13).

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (SystemOrganClass)

Come si evince dalla Tabella 14 nel periodo di riferimento tra gli organi/apparati maggiormente coinvolti dalle sospette ADR/AEFI rileviamo le “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (41,14%, n. 5803); subito dopo quelle relative alle “Patologie del sistema nervoso” (13,98%, n. 1972). Seguono “Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo” (14,3% n. 542) e poi le “Patologie gastrointestinali” (7,14%, n. 1007). Il numero di reazioni avverse riportate è di gran lunga superiore al numero dei farmaci segnalati (n. 7399 vs n. 14103) poiché uno stesso farmaco può coinvolgere più organi/apparati.

MedDRA SOC	NUMERO CASI	%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	5.803	41,14%
Patologie del sistema nervoso	1.972	13,98%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1.632	11,57%
Patologie gastrointestinali	1.007	7,14%
Disturbi psichiatrici	775	5,49%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	629	4,46%
Patologie vascolari	379	2,69%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	359	2,55%
Patologie del sistema emolinfopoietico	255	1,80%
Patologie cardiache	249	1,77%
Esami diagnostici	180	1,28%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	171	1,21%
Infezioni ed infestazioni	157	1,11%
Patologie dell'occhio	154	1,09%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	95	0,67%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	64	0,45%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	51	0,36%
Disturbi del sistema immunitario	42	0,30%
Patologie renali e urinarie	40	0,28%
Procedure mediche e chirurgiche	26	0,18%
Patologie epatobiliari	20	0,14%

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	20	0,14%
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)	10	0,07%
Patologie endocrine	6	0,04%
Problemi di prodotto	4	0,03%
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0,02%
TOTALE	14103	

Tabella 14 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaci per apparato colpito (SOC = System Organ Class) – anno 2021 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Analisi delle segnalazioni da Farmaco per nesso di causalità

L'algoritmo di Naranjo è stato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità per le ADRs da farmaco (non vaccini) definite "GRAVI", escludendo le segnalazioni derivanti dalle Aziende farmaceutiche (non valutabili). Le schede gravi valutabili ed inserite nel 2021 sono state n. 154: per il 72% (111 casi) il nesso di causalità risulta "possibile", per il 28% (n. 43 casi) "probabile" mentre lo score "molto probabile" e "dubbio" non risulta per alcuna scheda valutata (Figura 16).

Distribuzione per Causality Assessment

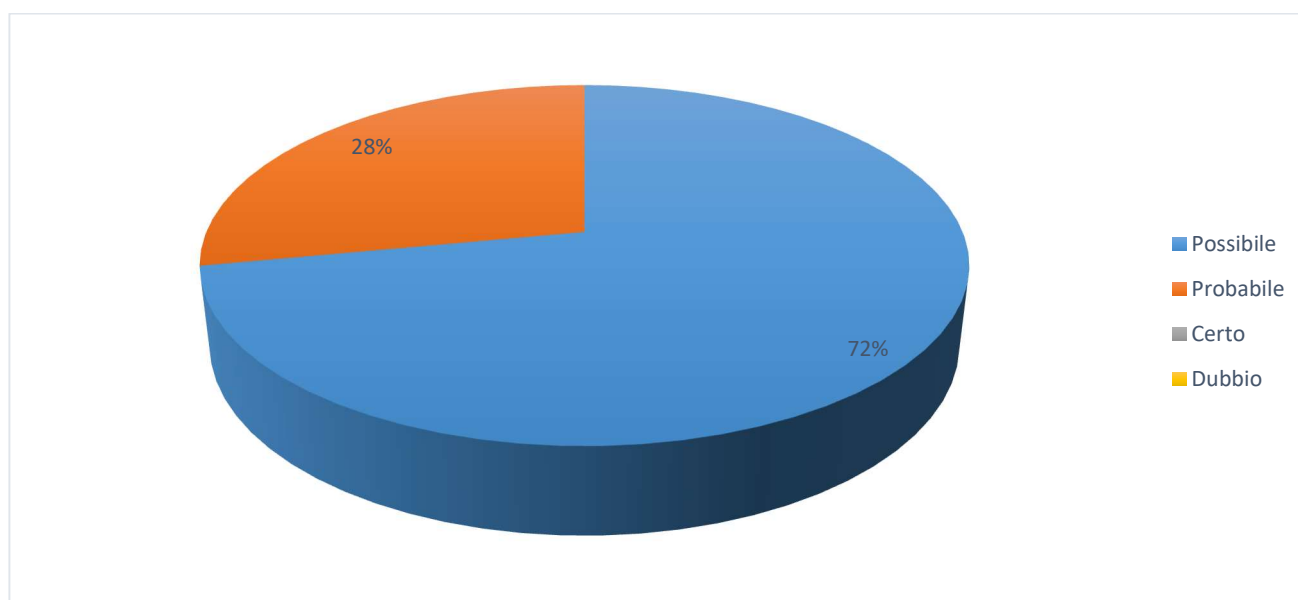


Figura 15 - Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia - anno 2021 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Principi attivi maggiormente segnalati in Puglia nel 2021

I principi attivi, esclusi i vaccini, registrati in RNF e riportanti almeno 4 segnalazioni sono illustrati nella seguente Tabella 15:

PRINCIPIO ATTIVO	N. SEGNALAZIONI	N. GRAVI
TOZINAMERAN	4.727	355 (7,5%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	835	11 (1,3%)
VACCINO ADENOVIRUS DI SCIMPANZE' COVID-19	750	149 (19,9%)
VACCINO MRNA COVID-19 (MODIFICATO A LIVELLO DEI NUCLEOSIDI)	256	68 (26,6%)
ADALIMUMAB	115	7 (6,1%)
ETANERCEPT	58	13 (22,4%)
CICLOSPORINA	40	2 (5%)
VACCINO ADENOVIRUS TIPO 26 COVID-19	35	11 (31,4%)
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	33	8 (24,2 %)
INFLIXIMAB	33	6 (18,2%)
METOTREXATO	31	10 (32,3%)
SECUKINUMAB	29	2 (6,9%)
VACCINO ROTAVIRUS	27	3 (11,1%)
VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	25	0
DABIGATRAN	20	19 (95%)
USTEKINUMAB	18	1 (5,6%)
CERTOLIZUMAB PEGOL	12	6 (50%)
CLOZAPINA	12	6 (50%)
GOLIMUMAB	12	3 (25%)
PEMBROLIZUMAB	12	7 (58,3%)

Tabella 15 - I principi attivi (esclusi vaccini) con almeno 4 segnalazioni in Puglia - Regione Puglia- anno 2021 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Il principio attivo maggiormente segnalato nel 2021 risulta essere Tozinameran con n. 4727 casi, di cui il 7,5% sono gravi, seguito dal Vaccino Meningococco B, multicomponente con n. 835 casi, di cui 1,3% gravi, Vaccino Adenovirus di scimpanzé Covid-19 con n. 750 casi, di cui 19,3% gravi e Vaccino mRNA COVID-19 (Modificato A Livello Dei Nucleosidi) con n. 256 casi, di cui il 26,6% gravi.

Conclusioni

Nel 2021 si è potuto constatare un aumento del numero di segnalazioni e parallelamente il tasso di segnalazione ha superato il valore del *Gold Standard* OMS, raggiungendo un tasso pari a 1881 (tasso medio OMS 300/mil.ab.). Le criticità rilevate riguardano in particolare i farmacisti di comunità, i medici di base (MMG e PLS) con il 30% di tutte le segnalazioni da medico, seppure incrementate rispetto all'anno precedente, mentre per gli altri operatori sanitari, si è registrato un notevole incremento delle segnalazioni rispetto al precedente anno.

I “farmacisti” nel 2021 rappresentano la categoria professionale che ha maggiormente contribuito alle segnalazioni da farmaci con un +233%, seguiti dalla figura “altro operatore sanitario” +198% e i “medici” con il +42% delle segnalazioni; anche i “pazienti/cittadini” hanno avuto un ruolo preponderante nella segnalazione, durante tutto il periodo pandemico vissuto, con un delta percentuale del 1846%.

Le segnalazioni provenienti da farmacisti (n. 4710), per la maggior parte (87%) sono riconducibili a segnalazioni spontanee, per lo più a reazioni avverse da vaccino anti-Covid 19, mentre in numero inferiore risultano le segnalazioni da studio (n. 932).

Analizzando le segnalazioni provenienti dalla categoria dei farmacisti, si riscontra che l'attività è attribuibile per il 98,6% al lavoro svolto dai farmacisti del CRFV e dai farmacisti presenti nelle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS, e dai farmacisti dedicati al potenziamento delle attività di FV sul territorio pugliese, e solo per il 2,2% è attribuibile ai colleghi delle farmacie di comunità.

Le segnalazioni provenienti da medici sono state n. 1409 ed il 30% di esse (n. 418) proviene da medici convenzionati. Inoltre risulta, da parte di tutti i medici e farmacisti pugliesi, un maggiore utilizzo della piattaforma di segnalazione online “Vigifarmaco” rispetto alla segnalazione cartacea.

Il contributo degli “altri operatori sanitari”, escludendo medici e farmacisti, risulta notevolmente aumentato del 198% nel 2021 rispetto all’anno precedente.

Il CRFV pubblica i report di andamento delle segnalazioni di reazioni avverse, con scadenza trimestrale ed annuale, sul sito istituzionale Regionale “Puglia Salute”, per informazione e divulgazione dei dati analizzati nella nostra regione.

Per quanto concerne le segnalazioni da “paziente/cittadino” o da “altra figura professionale non sanitaria”, nel 2021 sono state n. 1148 con un incremento del 1846% rispetto al 2020(n. 59).

È importante sottolineare che il CRFV riveste un ruolo fondamentale nel controllo di qualità delle schede di segnalazione, nella valutazione della congruità tra la scheda cartacea e la versione elettronica inserita nella RNF; questa valutazione è stata effettuata su 799 schede totali escluse le n. 46 schede inserite direttamente in Eudravigilance da parte delle aziende farmaceutiche.

Fra queste, n.70 schede hanno mostrato alcune lacune ed incongruità e per quest’ultime il CRFV, dopo verifica, ha sollecitato il RLFV alla rettifica e all’aggiornamento per il 91% di esse.

Dopo l’opportuno controllo delle 7399 schede inserite, 60 necessitavano di follow-up, per cui il CRFV ha provveduto a contattare il RLFV, che a sua volta ha raccolto ulteriori elementi tramite il segnalatore; la richiesta del follow-up ha avuto buon fine per il 97% di schede rettificate.

Il CRFV Puglia ha provveduto alla valutazione del nesso di causalità farmaco/reazione, dando priorità alle schede segnalate come “Gravi”, utilizzando l’algoritmo di Naranjo, individuato da AIFA come strumento di valutazione, in accordo con tutti i CRFV presenti sul territorio nazionale. Per il 72% delle schede il nesso di causalità è risultato “possibile” e per il 28% “probabile”.

L’attività del CRFV è rivolta a sensibilizzare la segnalazione di qualsiasi reazione avversa a farmaci e vaccini ed è finalizzata a monitorare la sicurezza dei farmaci ed a collaborare con AIFA alla individuazione di eventuali nuovi segnali, in modo da tutelare costantemente la salute pubblica.

Il CRFV, con tutte le figure professionali operanti nel sistema di farmacovigilanza, ognuno con le proprie competenze e specificità, ha garantito anche durante la pandemia l’attività ordinaria e straordinaria per la situazione emergenziale.

Indice delle Figure

Figura 1 - Andamento temporale del numero di sospette ADR/AEFI negli anni dal 2011 al 2021	4
Figura 2 - Andamento temporale del tasso di segnalazione in Puglia negli anni dal 2011 al 2021	7
Figura 3 - Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco nell'anno 2021	8
Figura 4 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per sesso	8
Figura 5 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età - Italia	10
Figura 6 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età - Puglia	11
Figura 7 - Confronto delle sospette segnalazioni registrate in Puglia nel 2021 vs 2020 per qualifica del segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	12
Figura 8 - Distribuzione delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI effettuate attraverso le due diverse modalità di segnalazione (Vigifarmaco o schede cartacee) dal 2017 al 2021. Fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	15
Figura 9 - Segnalazioni per gravità nel 2020 e 2021 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	16
Figura 10 - Segnalazioni GRAVI registrate in Puglia nel 2021, classificate in base al criterio di gravità fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	17
Figura 11 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per esito della reazione nel 2021 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	18
Figura 12 - Segnalazioni analizzate per Esito nel 2021 vs 2020 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	19
Figura 13 - Segnalazioni analizzate per Fonte primaria nel 2021 vs 2020 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	20
Figura 14 - Distribuzione delle ADR/AEFI analizzate per struttura sanitaria	22
Figura 15 - Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia - anno 2021 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	25

Indice delle Tabelle

Tabella 1 - Numero segnalazioni, numero abitanti e relativi tassi di segnalazione (per mln abitanti) negli anni dal 2011 al 2021	5
Tabella 2 - Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2020 e nel 2021 per Regione in Italia	6
Tabella 3 - Confronto numero segnalazioni (spontanea, da studio) nel 2021 vs 2020 e delta percentuale per tipo di segnalazione	7
Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni analizzate per sesso 2021 e loro percentuale per tipo di segnalazione	9
Tabella 5 - Confronto numero segnalazioni 2020 vs 2021 e delta percentuale analizzato per classe di età	9
Tabella 6 - Confronto numero segnalazioni spontanee e da studio 2021 vs 20 e percentuale per qualifica del segnalatore in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	13
Tabella 7 - Confronto numero segnalazioni spontanee 2021 vs 2020 e delta percentuale per qualifica segnalatore in Puglia	13
Tabella 8 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione	14
Tabella 9 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2021 suddivise per qualifica di Medico segnalatore	14
Tabella 10 - Segnalazioni analizzate per gravità nel 2021 vs 2020 e delta percentuale	17
Tabella 11 - Segnalazioni analizzate per esito nel 2021 vs 2020 e delta percentuale	19
Tabella 12 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2021 vs 2020 analizzate per struttura sanitaria e delta percentuale	21
Tabella 13 - Distribuzione dei farmaci coinvolti nelle sospette ADR/AEFI analizzate per classe ATC	23
Tabella 14 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaci analizzate per apparato coinvolto (SOC = System Organ Class)	25
Tabella 15 - I principi attivi (esclusi vaccini) con almeno 4 segnalazioni registrate in Puglia nel 2021	26