



**REGIONE
PUGLIA**



RAPPORTO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA-PUGLIA ANNO 2019

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)

Roberta LUPOLI (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-BARI Regione Puglia)

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

Responsabili locali di farmacovigilanza:

Margherita PADOVANO, AOUC Policlinico di Bari

Adriana SERINELLI, ASL BA

Martina CORTELLETTI, EE “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”

Angelica SGARANGELLA, ASL BR

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

Francesca Vittoria RIZZI, ASL BT

Rosanna STEA, AOU “Ospedali Riuniti di Foggia”

Renato LOMBARDI, ASL FG

Anna MASSETANI, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza (FG)

Caterina MONTINARI, ASL LE

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

Emanuele Umberto FERRI, ASL TA

Indice

Andamento delle segnalazioni	4
Segnalazioni analizzate per sesso – anno 2019	7
Segnalazioni analizzate per Età – anno 2019	8
Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore.....	9
Segnalazioni analizzate per gravità e esito – anno 2019	13
Segnalazioni analizzate per struttura sanitaria – anno 2019	16
Analisi delle segnalazioni per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC).....	18
Distribuzione delle segnalazioni per SOC	19
Focus Farmaci	21
Andamento regionale delle segnalazioni da farmaci	21
Segnalazioni da farmaco analizzate per sesso	21
Segnalazioni da farmaco analizzate per Età	22
Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore.....	23
Segnalazioni da farmaco analizzate per gravità ed esito – anno 2019	24
Segnalazioni da farmaco analizzate per struttura sanitaria – anno 2019	26
Analisi delle segnalazioni da farmaco per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC).....	30
Distribuzione delle segnalazioni da farmaco analizzate per SOC	31
Principi attivi maggiormente segnalati in Puglia nel 2019.....	32
Segnalazioni da Farmaco analizzate per nesso di causalità- anno 2019.....	33
Conclusioni	34
Indice delle Figure	36
Indice delle Tabelle.....	38

Andamento delle segnalazioni

Nel presente rapporto 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 nella Regione Puglia nell'anno 2019. L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla piattaforma Vigisegn (aggiornata al 31/03/2020), per data di inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) a partire dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella RNF **1.257** schede di sospette ADR/AEFI, di cui 292 segnalazioni (23.0% del totale) riguardano reazioni gravi.

Il tasso di segnalazione è pari a 312 per milione di abitanti, al di sopra del Gold Standard (300 segnalazioni/milione di ab.) e rappresentativo di un efficiente sistema di farmacovigilanza come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Popolazione: **4 029 053** (fonte ISTAT 2019)

N° schede pervenute: **1.257**

Tasso di segnalazione: **312** segnalazioni/milione di ab.

Schede con reazioni gravi: **292 (23%)**

L'andamento del numero assoluto delle ADR/AEFI nel periodo 2009-2019 è illustrato nella seguente

Figura 1:

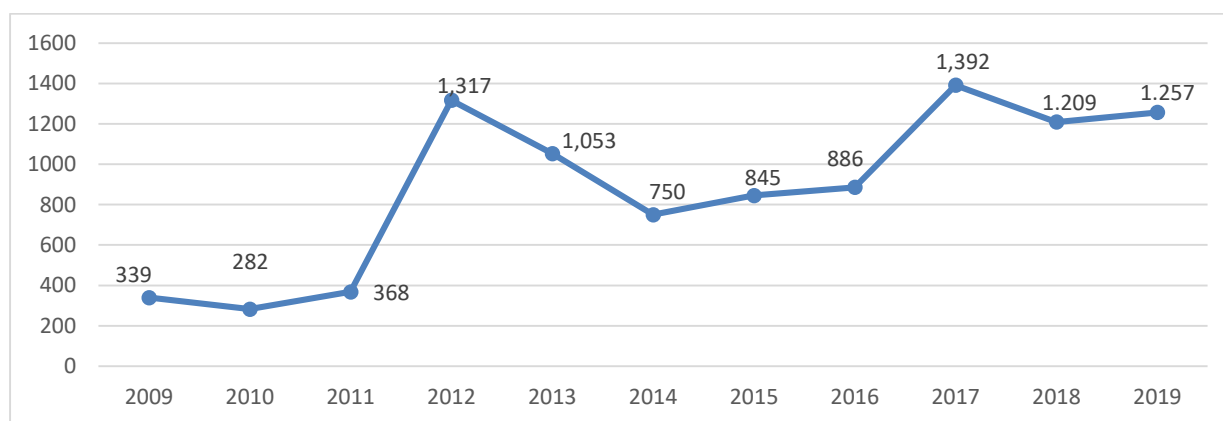


Figura 1 - Andamento temporale del numero di sospette ADR/AEFI per anno (2009-2019) – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Come si può notare il maggior numero di sospette ADR si riscontra negli anni 2012, 2017, 2018, 2019 periodo in cui sono stati avviati i Progetti di Farmacovigilanza attiva.

Si riscontra un incremento del numero di sospette ADR pari al 4% e parallelamente il tasso di segnalazione in Puglia è passato da 299 sospette ADR per milione di abitanti nel 2018 a 312 nel 2019. Questo *trend* positivo è stato registrato anche in altre realtà Italiane: infatti, 12 sono le Regioni/Province autonome di Trento e Bolzano che registrano un incremento del tasso di segnalazione (Tabella 1).

	2018	2019		2018	2018	2019	2019
Regione sanitaria fonte primaria	Numero casi	Numero casi	Δ% 2019/2018	Popolazione 2018	Tasso segnalazione (per milione di abitanti)	Popolazione 2019	Tasso segnalazione (per milione di abitanti)
Abruzzo	243	294	21%	1315196	185	1311580	224
Basilicata	136	245	80%	567118	240	562869	435
Calabria	1036	983	-5%	1956687	529	1947131	505
Campania	5420	12334	128%	5826860	930	5801692	2126
Emilia-Romagna	5803	3671	-37%	4452629	1303	4459477	823
Friuli Venezia Giulia	1896	1775	-6%	1215538	1560	1215220	1461
Lazio	1343	1141	-15%	5896693	228	5879082	194
Liguria	455	334	-27%	1556981	292	1550640	215
Lombardia	13340	14507	9%	10036258	1329	10060574	1442
Marche	619	641	4%	1531753	404	1525271	420
Molise	73	115	58%	308493	237	305617	376
NNN	10083	8836	-12%				
PAB	216	171	-21%	527750	409	531178	322
PAT	204	256	25%	539898	378	541098	473
Piemonte	2667	2863	7%	4375865	609	4356406	657
Puglia	1209	1257	4%	4048242	299	4029053	312
Sardegna	462	531	15%	1648176	280	1639591	324
Sicilia	2429	3151	30%	5026989	483	4999891	630
Toscana	7185	6162	-14%	3736968	1923	3729641	1652
Umbria	409	303	-26%	884640	462	882015	344
Valle d'Aosta	290	169	-42%	126202	2298	125666	1345
Veneto	5182	5341	3%	4905037	1056	4905854	1089
ITALIA	60700	65080	7,2%	60483973	1004	60359546	1078

Tabella 1 - Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2018 e nel 2019 per Regione – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Il numero di segnalazioni e il tasso di segnalazione globale in Italia è in leggero aumento rispetto al 2018 con un +7.2% di segnalazioni rispetto ad una popolazione pressoché costante.

Si registra un decremento del -12% delle segnalazioni per le quali si perde la tracciabilità della Regione di appartenenza del segnalatore (NNN, Tabella 1).

Complessivamente, in Puglia, nel 2019 il 59%(N=744/1257) delle segnalazioni sono spontanee, mentre il 41% (N=513/1257) sono riconducibili a segnalazioni “da studio” che includono sia segnalazioni provenienti da “usi individuali” che, provenienti da progetti di farmacovigilanza attiva (Figura 2). Si denota un sostanziale incremento delle segnalazioni spontanee (+32%) rispetto all’anno precedente ed invece, un decremento delle segnalazioni da studio (-20%, Tabella 2).

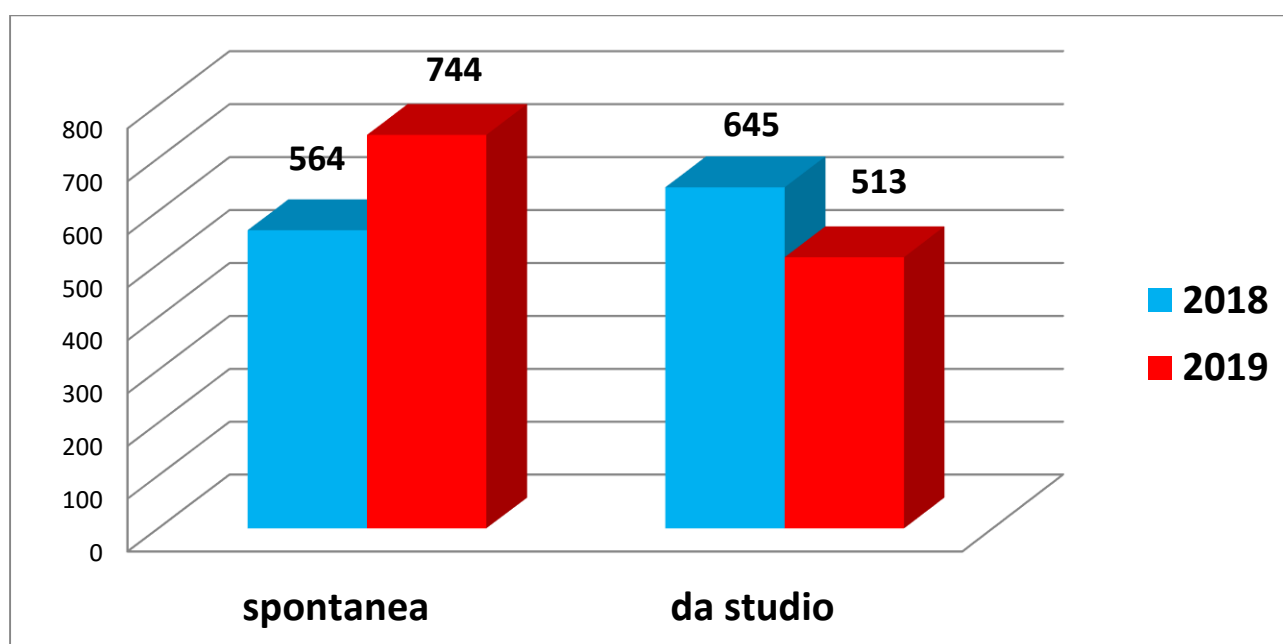


Figura 2- Andamento temporale del tipo di segnalazione (spontanea, da studio) nel 2018 e nel 2019 – Regione Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Anno	Spontanea	Da studio	Totale
2018	564	645	1209
2019	744	513	1257
Δ%	32%	-20%	

Tabella 2 - Confronto numero segnalazioni (spontanea, da studio) nel 2018 vs 2019 e delta percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Il 58% 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 726 segnalazioni nel 2019 (Figura 3).

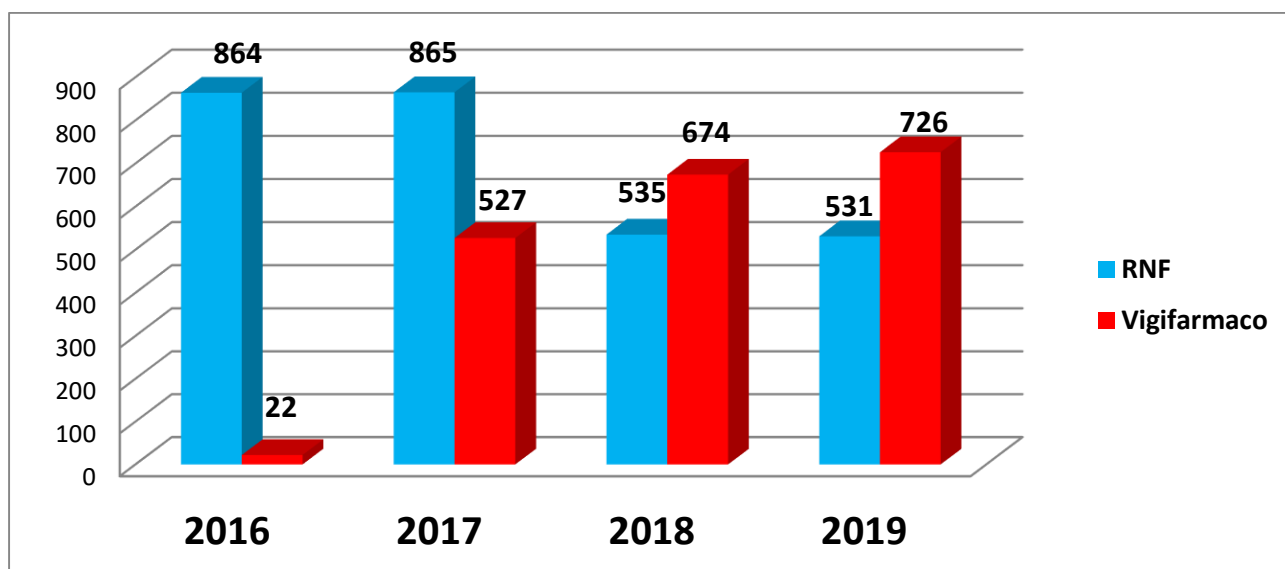


Figura 3 - Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco negli anni 2016, 2017, 2018 e 2019 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazioni analizzate per sesso – anno 2019

L'analisi delle segnalazioni elaborate per reazioni verificatesi per soggetti di sesso maschile o femminile evidenzia un numero pressoché identico di reazioni relative a soggetti di sesso femminile (651 schede, pari al 52% del totale) rispetto a quelle riguardanti i pazienti di sesso maschile (590 schede, pari al 47% del totale), per le restanti 16 schede il segnalatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR.

Questi dati sono sovrapponibili a quanto si verifica sull'intero territorio nazionale: 55%(N=36093) di segnalazioni per le pazienti di sesso femminile *versus* 43%(N=27875) per i pazienti di sesso maschile nel 2019. Le cause di tale fenomeno potrebbero essere diverse, sia 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. La maggior incidenza delle ADR potrebbe essere legata al fatto che le donne assumono farmaci alle dosi normalmente determinate sulla base di sperimentazioni cliniche condotte prevalentemente in soggetti di sesso maschile, senza tener conto delle importanti differenze farmacocinetiche tra i due sessi. (Sieta T de Vries et al. Br J Clin Pharmacol. 85:1507-1515.2019, Franconi F et al Farmacologia di genere, Seed Torino, 2010)

Segnalazioni analizzate per Età – anno 2019

L'analisi delle segnalazioni estrapolate per fascia d'età evidenzia che la maggior parte riguarda "l'infante" (Figura 4A); questo dato risente delle segnalazioni provenienti dal progetto di farmacovigilanza attiva condotto sull'Infante (n=474). Escludendo tutte le segnalazioni da studio (Figura 4B), il dato si adegua a quello nazionale (Figura 4C), dove la segnalazione spontanea si concentra su adulti ed anziani: i primi rappresentano i maggiori utilizzatori di farmaci e gli ultimi sono caratterizzati da co-morbidità e politerapie farmacologiche.

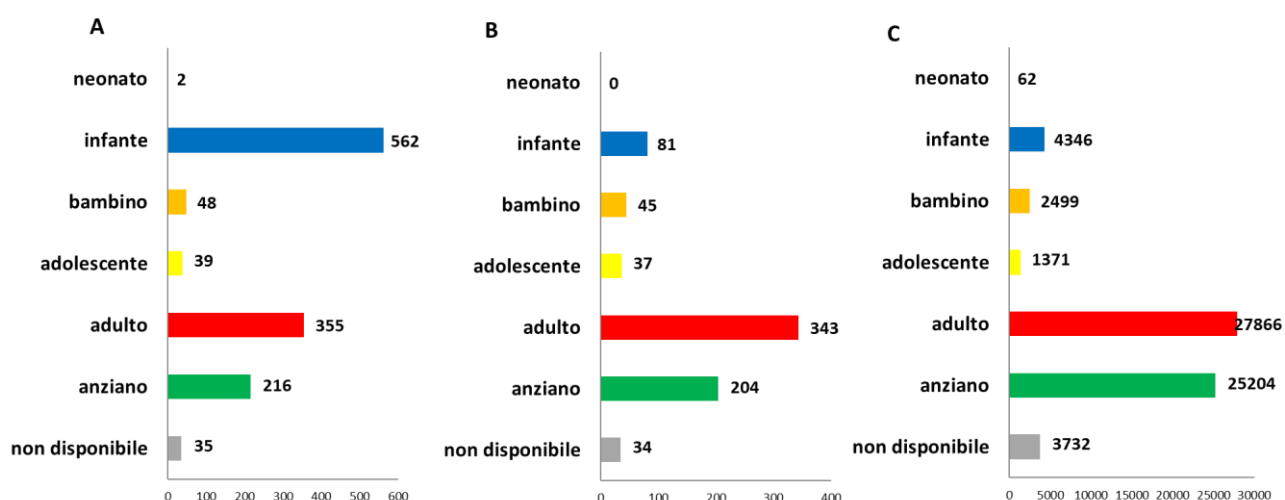


Figura 4 - Sospette ADR/AEFI per classe d'età Puglia 2019 (A) escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva (B) in Italia (C) (Neonato ≤1 mese, Infante 1-23 mesi, Bambini 2-11 anni, adolescente 12-17 anni, Adulto 18-65 anni, Anziano ≥65 anni); fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Si registra un sostanziale aumento delle segnalazioni quasi per tutte le fasce d'età rispetto al 2018; nello specifico, le segnalazioni riportanti gli adolescenti per la maggior parte (N=30) riguardano vaccinazioni con reazioni non gravi relative alla sede di somministrazione, le segnalazioni riferite ad adulti (N=115) riguardano maggiormente reazioni non gravi derivanti da farmaci appartenenti alla classe ATC L04 "immunosoppressori". Un leggero decremento (8%) si registra invece per i bambini.

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
2018	4	53	49	20	207	203	32	568
2019	0	81	45	37	343	204	34	744
Δ%	/	53%	-8%	85%	66%	0%	6%	31%

Tabella 3 - Confronto numero segnalazioni 2018 vs 2019 e delta percentuale (Δ%) per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore

La distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) in base alla tipologia del segnalatore viene riportata nella Figura 5: in essa si evidenzia come i farmacisti, maggiormente coinvolti nei progetti di farmacovigilanza attiva, rappresentano la categoria che ha contribuito maggiormente al raggiungimento del *Gold Standard*, con il 48% delle segnalazioni, mentre al secondo posto si collocano i medici, con il 40% delle segnalazioni; molto esiguo risulta essere, invece, il numero di segnalazioni pervenute da “altro operatore sanitario” e da “paziente/cittadino” (rispettivamente 7.6% e 4.1%).

Nella tabella 4 viene confrontato il numero di schede per tipologia di segnalatore (2018 vs 2019). Mentre le segnalazioni provenienti da farmacisti sono rimaste sostanzialmente invariate (-4%) rispetto all'anno precedente, nel 2019 si è registrato un incremento di quelle provenienti da medici (15%) ed un considerevole aumento di quelle provenienti da “paziente/cittadino” (53%, tabella 4), La qualifica “altro operatore sanitario” ha registrato un calo delle segnalazioni (-34%).

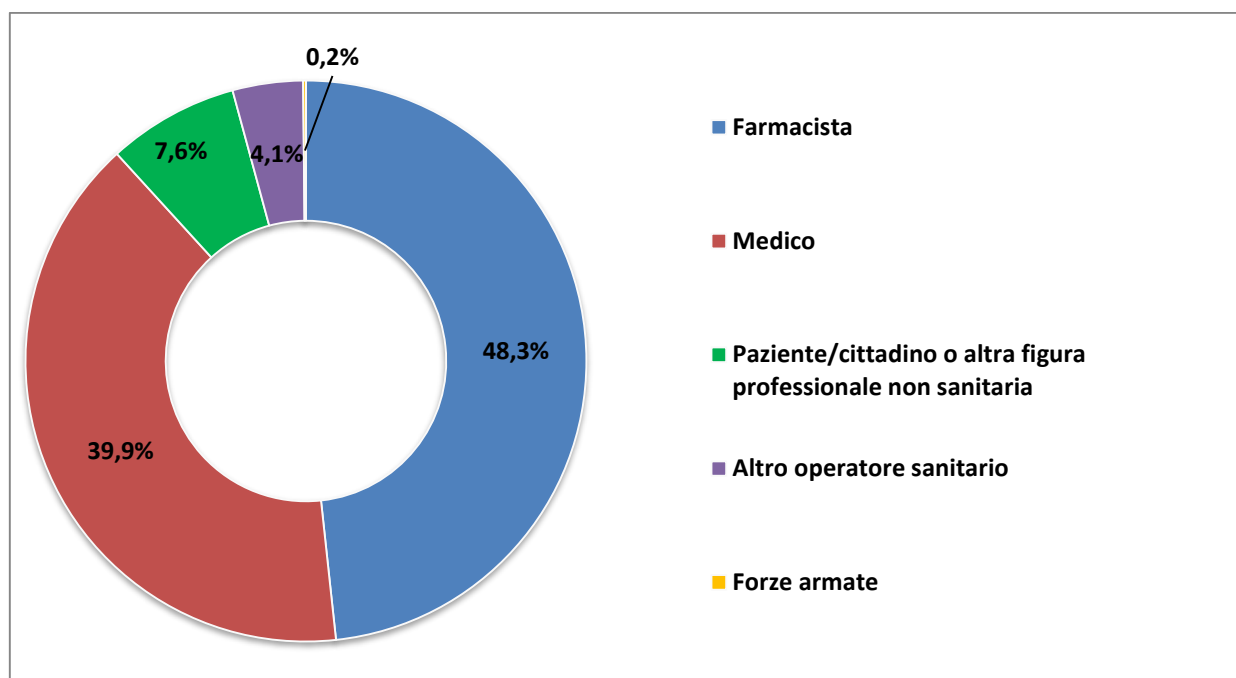


Figura 5 – Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2019 per qualifica segnalatore – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Anno	Altro operatore sanitario	Farmacista	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	Forze armate	Totale
2018	77	635	435	62	0	1209
2019	51	607	502	95	2	1257
$\Delta\%$	-34%	-4%	15%	53%	/	4%

Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) 2019 vs 2018 e delta percentuale per qualifica segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Delle 607 segnalazioni effettuate da farmacisti, il 78%(N=473) sono riconducibili al progetto di farmacovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B”, mentre solo il 22%(N=134) sono spontanee; nello specifico il 97% (591 segnalazioni) sono da attribuire all’attività svolta dai farmacisti del Centro Regionale di Farmacovigilanza e dai farmacisti presenti nelle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS pubblici, impegnati per il potenziamento delle attività di farmacovigilanza e solamente il 3% (N=16) sono segnalazioni inserite da farmacisti operanti in farmacie di comunità (Tabella 5). Pertanto, si evidenzia che, con un tasso pari a 6.71 segnalazioni per farmacia pubblica (ASL/Aziende

Ospedaliere/IRCCS) ed un tasso pari a 0.013 segnalazioni per farmacia convenzionata, il numero di segnalazioni provenienti da questa categoria professionale risulta ancora inadeguato e ancor più deficitario risulta essere il contributo dei farmacisti di comunità in considerazione della presenza capillare delle farmacie private sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 5).

	Segnalazioni da farmacisti ASL/Ospedalieri/ Farmacovigilanza	Segnalazioni da farmacisti di Comunità	TOTALE
2019	591	16	607
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	6.71	0.013	

Tabella 5 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2019 in Puglia suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

La maggior parte (480/502=95.6%) delle segnalazioni che hanno fonte primaria un medico sono spontanee, 17 da studio non interventistico, 5 da usi individuali (uso compassionevole, *named patient basis*). Il 38.2% (192) delle schede riportano reazioni avverse classificate come gravi. Inoltre, tutti i decessi segnalati in Puglia (n=13) hanno come fonte un medico.

Effettuando un'analisi più dettagliata delle 502 segnalazioni provenienti da medici, si riscontra che solo il 4,9%(N=25) proviene 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 ADR 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 di gran lunga inferiore (0.0004 vs 0.063) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale a segnalare (Tabella 6).

	SEGNALAZIONI DA MEDICI SPECIALISTI	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
Segnalazioni 2019	477	25	502
	7534	6235	
Tasso di segnalazione per tipologia di medico	0.063	0.0004	

Tabella 6 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2019 suddivise per qualifica di Medico segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Per quanto concerne le segnalazioni da “Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria”, nel 2019 sono state segnalate 95 ADR, con un aumento del 53% rispetto al 2018 (n=62)(Tabella 4); quest’aumento potrebbe essere attribuito alla possibilità di poter segnalare *online*. Infatti, assieme ai farmacisti, hanno utilizzato per il 74% delle segnalazioni, la piattaforma *online* “vigifarmaco”; al contrario i medici si servono per il 65% della scheda cartacea per effettuare le segnalazioni (Figura 6).

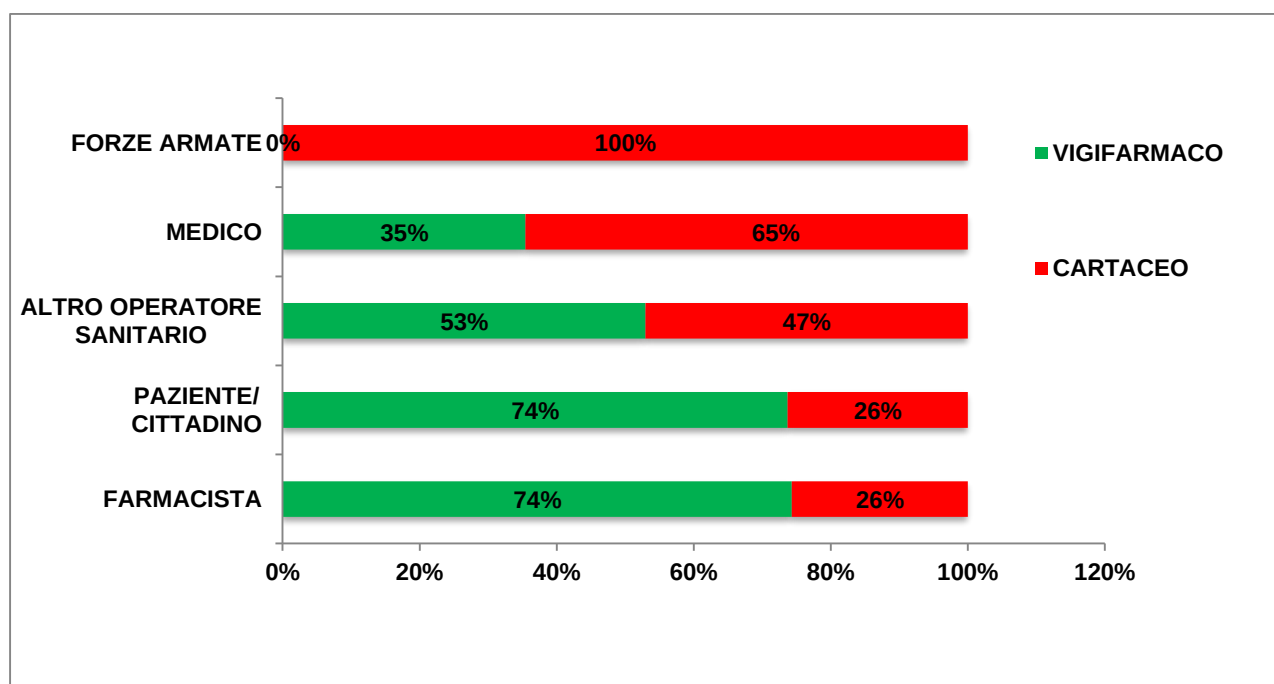


Figura 6 - Distribuzione percentuale delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI effettuate attraverso le 2 diverse modalità di segnalazione (online - Vigifarmaco o tramite le schede cartacee) per le varie tipologie di segnalatore nel 2019. fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Per quanto concerne le segnalazioni provenienti da “altro operatore sanitario”, nel 2019 sono state 51 con una diminuzione del 34% rispetto al 2018 (n=77) (Tabella 4). Alla luce di quanto emerso risulterebbe opportuno avviare un’azione di sensibilizzazione alla segnalazione di reazioni avverse con partecipazione ad eventi FAD, riunioni, ed aggiornamenti proposti anche dal CRFV.

Segnalazioni analizzate per gravità e esito – anno 2019

La distribuzione delle sospette ADR/AEFI inserite nella RNF classificate per gravità nell'anno 2019 è descritta nella Figura 7: il 77% delle sospette ADR (968 schede) sono risultate “NON GRAVI” e il **23%** (289 schede) “**GRAVI**” e infine, nessuna segnalazione è risultata “non definita”.

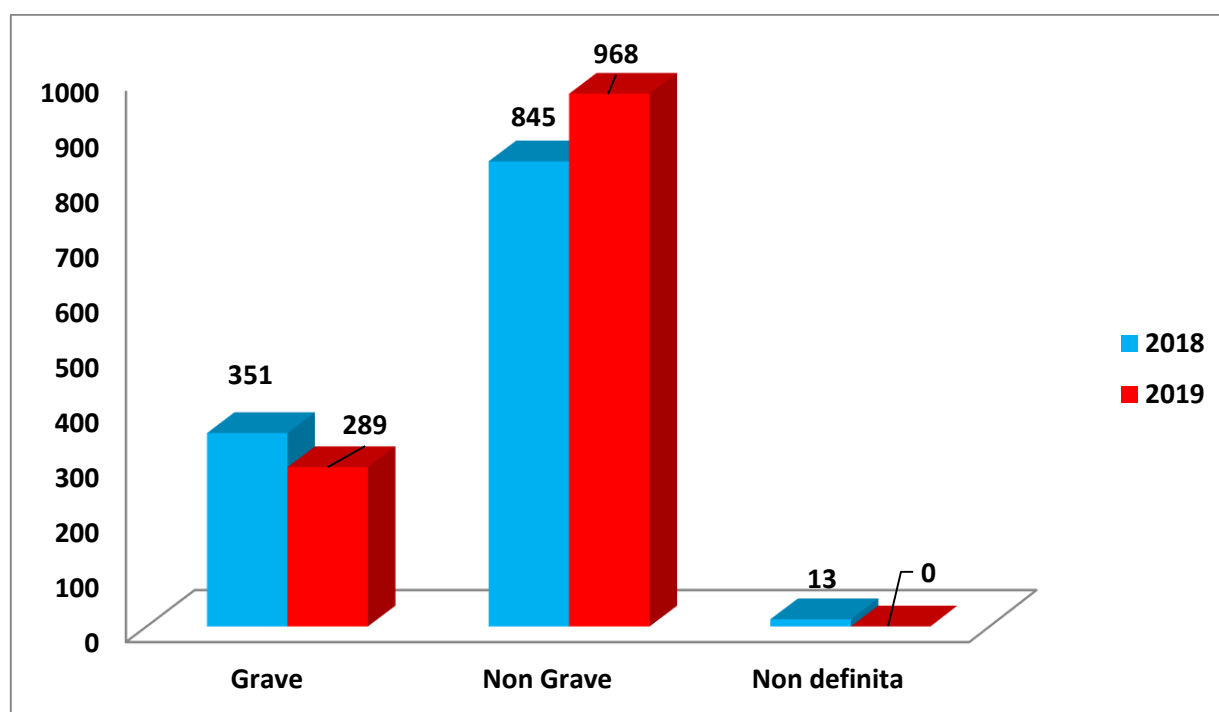


Figura 7 - Segnalazioni per gravità nel 2018 e 2019 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Dal confronto delle segnalazioni inserite nel 2019 rispetto al 2018, emerge un decremento del numero di segnalazioni “gravi” (18%) ed un aumento delle segnalazioni “non gravi”. Inoltre, si evince una migliore definizione della gravità nella fase di inserimento e *follow-up* della reazione avversa, in quanto il numero delle schede con gravità “non definita” è pari a zero (Tabella 7).

Anni	Grave	Non Grave	Non definito	Totale
2018	351	845	13	1209
2019	289	968	0	1257
$\Delta\%$	-18%	15%	/	4%

Tabella 7 - Segnalazioni per gravità nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Nello specifico, delle 289 ADR/AEFI gravi del 2019, il 53,3% (154 schede), riguarda “altra condizione clinicamente rilevante”; il 34,3% (99 schede) “ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”, il 4,5%(13 schede)“decesso”, il 4,5 %(13 schede) “pericolo di vita” e il 3,5%(10 schede) “invalidità grave o permanente” (Figura 8).

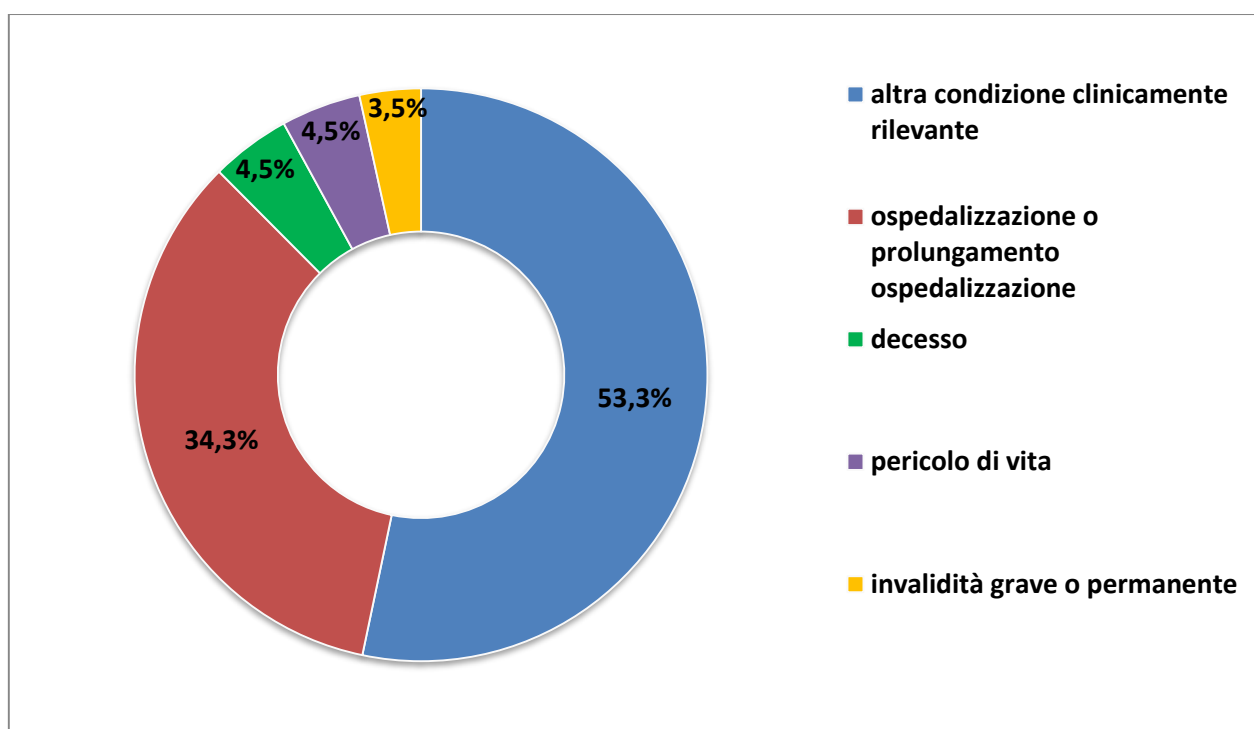


Figura 8 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI gravi nel 2019 in base al criterio di gravità - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

L’esito delle ADR/AEFI nel 65% dei casi (818 schede) è risultato essere “risoluzione completa”, nel 15% (181 schede) “miglioramento”, nel 9% (117 schede) il soggetto è “non ancora guarito” al momento della segnalazione, nel 1% c’è stata “risoluzione con postumi” ed in un ulteriore 1% dei casi “esito fatale” (Figura 9). Infine, nel 9% dei casi (117 schede) l’esito della reazione risulta “non disponibile”, mostrando così una netta riduzione, di questo dato, rispetto all’anno precedente (-

39%)(Tabella 8) dimostrando l'ottimo lavoro svolto dal CRFV in collaborazione con i RLFV nell'inserimento delle schede di segnalazione ADR/AEFI e successivo follow-up.

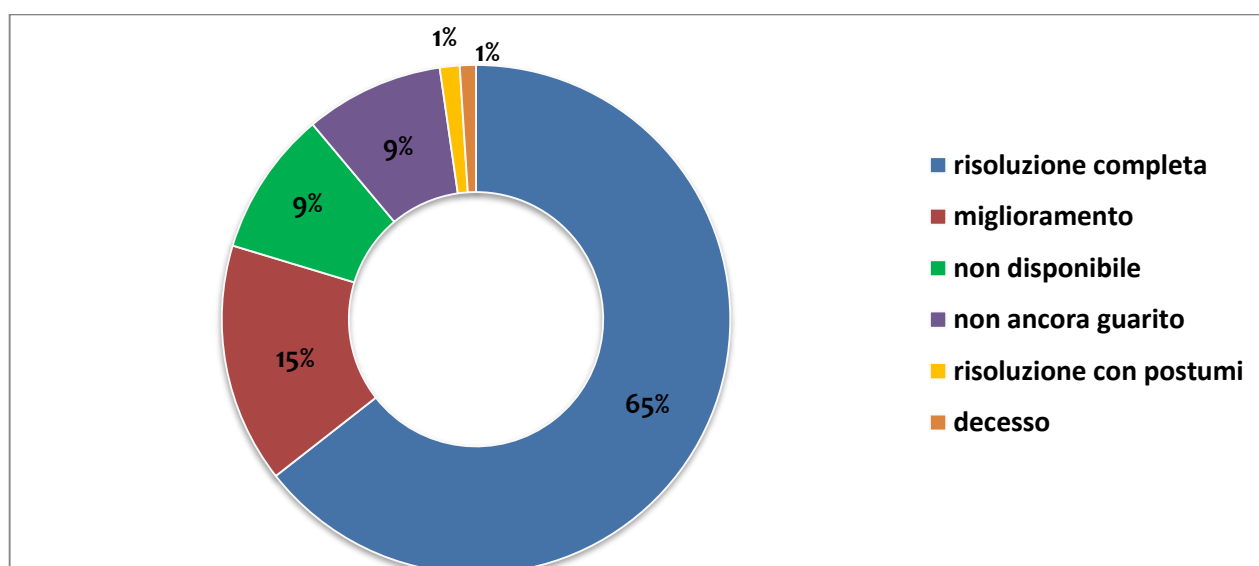


Figura 9 - Distribuzione delle sospette ADR per esito reazione nel 2019- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Esito	2018	2019	Δ%
Risoluzione completa adr	799	818	2%
Miglioramento	111	181	63%
Non disponibile	191	117	-39%
Non ancora guarito	77	112	45%
Risoluzione con postumi	21	16	-24%
Decesso	10	13	30%
Totale ADR/AEFI	1209	1257	4%

Tabella 8 - Segnalazioni analizzate per Esito nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Quasi la totalità dei casi di decesso sono stati segnalati in maniera spontanea (12 casi su 13), mentre in un solo caso è riferibile ad uno studio non interventistico. Per 5 segnalazioni non è stato possibile risalire a ulteriori informazioni del *sender*, poiché inserite dall'Azienda farmaceutica direttamente in *Eudravigilance*; per 8 segnalazioni, invece, è stato possibile risalire alla tipologia del medico (tutti medici specialisti), che ha effettuato la segnalazione, poiché inserite direttamente dal RLFV.

Le segnalazioni, per le quali è stato possibile risalire ai dati del paziente, hanno riguardato prevalentemente pazienti di età anziana (62%, N=8) e i principi attivi maggiormente segnalati sono stati gli antineoplastici e anticoagulanti orali ad azione diretta.

Segnalazioni analizzate per struttura sanitaria – anno 2019

La distribuzione percentuale delle segnalazioni effettuate nel 2019 da tutte le ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS della Regione Puglia ha mostrato un incremento medio del 25%; il maggior numero di segnalazioni sono provenienti dalla ASL BA, ASL LE, e ASL BT, rispettivamente con 249 (19,8% del totale delle schede inserite in RNF), 242 (19.3% del totale) e 151 segnalazioni (12% del totale) (Figure 10 e 11 e Tabella 9), mentre si registra un decremento nel numero di segnalazioni per le rimanenti 3 aziende sanitarie locali, in particolare per ASL TA si registra un calo del 57% passando da 221 nel 2018 a 95 segnalazioni nel 2019 (Tabella 9). Le aziende ospedaliere e gli IRCCS mostrano un incremento medio del 47% (l'Azienda Ospedaliera OO.RR – Foggia con 40 segnalazioni nel 2019 vs 20 nel 2018 (+100%), l'Azienda Ospedaliera Policlinico - Bari con 117 segnalazioni nel 2019 vs 64 nel 2018 (+83%) e l'IRCCS Ospedale Oncologico BARI con 58 segnalazioni vs 33 dell'anno precedente (+76%). Anche l'IRCCS Saverio de Bellis ha registrato un aumento del 100%, seppur con un numero esiguo di segnalazioni, passando da 4 segnalazioni nel 2018 a 8 nel 2019 (Tabella 9).

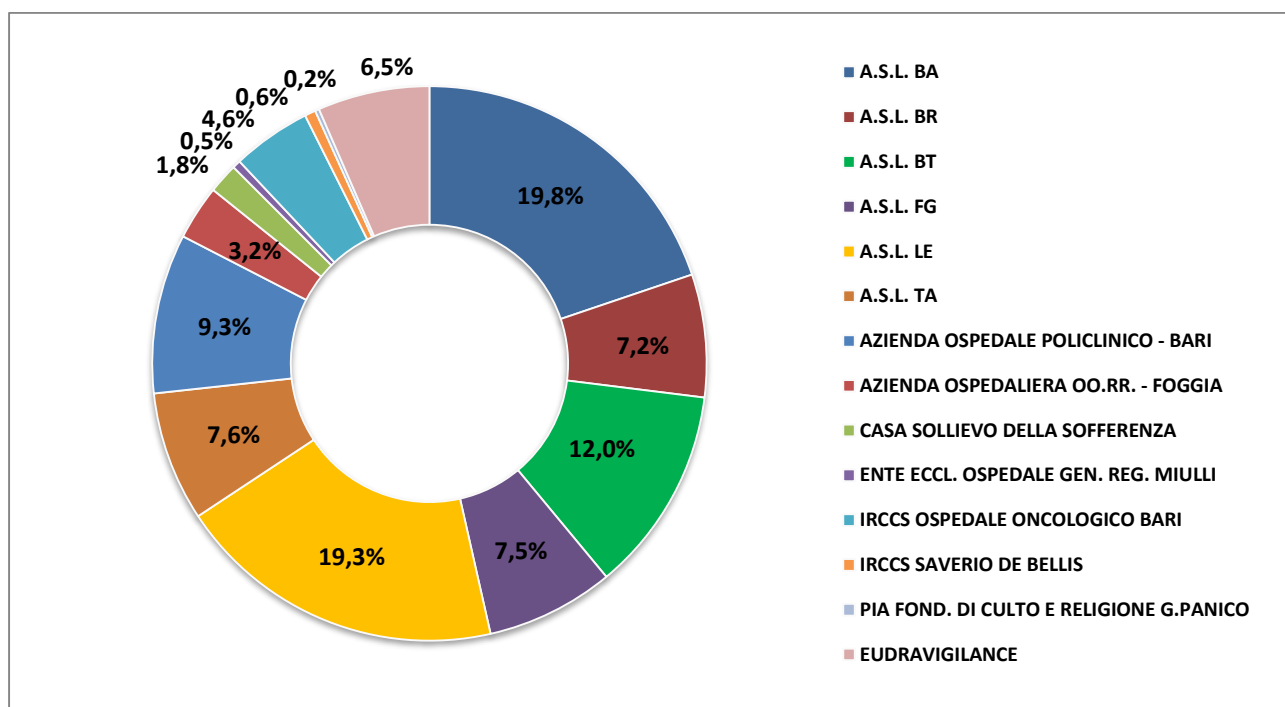


Figura 10 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2019 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

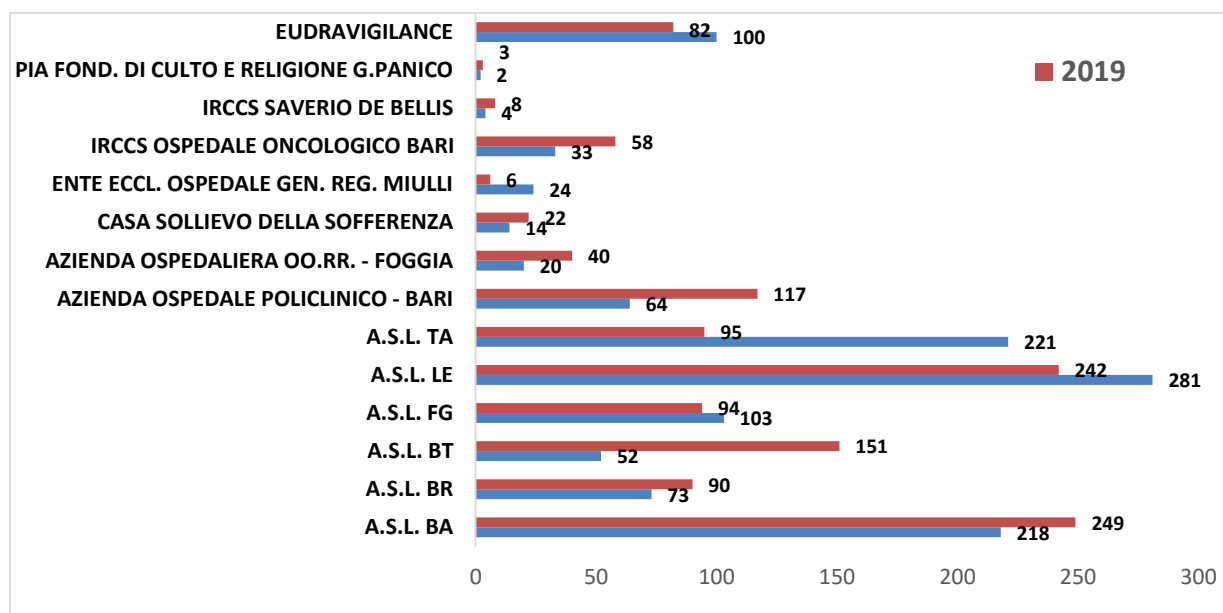


Figura 11 - Confronto distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2019 rispetto al 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Struttura sanitaria fonte primaria	N° Segnalazioni 2018	N° Segnalazioni 2019	Δ%	Casi gravi 2019 (%)
A.S.L. BA	218	249	14%	29 (12)
A.S.L. BR	73	90	23%	15(17)
A.S.L. BT	52	151	190%	29 (19)
A.S.L. FG	103	94	-9%	4 (4)
A.S.L. LE	281	242	-14%	44 (18)
A.S.L. TA	221	95	-57%	11 (12)
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	64	117	83%	47(40)
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR. - FOGGIA	20	40	100%	16 (40)
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	14	22	57%	9 (41)
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	24	6	-75%	2 (33)
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	33	58	76%	43 (74)
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	4	8	100%	2 (25)
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	3	50%	2 (67)
EUDRAVIGILANCE	100	82	-18%	36 (62)
TOTALE	1209	1257	4%	289

Tabella 9 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2018 e 2019, delta percentuale rispetto al 2018 e numero di casi gravi nel 2018 con relativa percentuale per ogni struttura - Regione Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Analisi delle segnalazioni 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 del numero di schede totali pervenute (1405 vs 1257).

I farmaci maggiormente segnalati nel 2019 sono quelli della classe ATC “J”, “Antimicrobici generali per uso sistemico” (N=817). A seguire la classe L “Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” (N=356), la classe ATC B “Sangue ed organi emopoietici” (N=43), ed infine la classe ATC N “Sistema nervoso” (N=35) e ATC M “Sistema muscolo-scheletrico” (N=31) (Tabella 10).

In particolare, analizzando l’ATC “J” fino al secondo livello, la classe J07-Vaccini risulta maggiormente segnalata con 744 (91%) dosi di vaccino segnalate. Bisogna precisare che il 68% (N=505) di questi sono riconducibili al progetto di farmacovigilanza attiva in atto: “Sorveglianza

attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” dove oltre al vaccino suddetto di studio, sono anche segnalati i vaccini in co-somministrazione non oggetto di studio.

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2018	2019	Δ%
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	838	817	-3%
L-Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	165	356	116%
B-Sangue ed organi emopoietici	61	43	-30%
N-Sistema nervoso	28	35	25%
M-Sistema muscolo-scheletrico	24	31	29%
C-Sistema cardiovascolare	11	26	136%
G-Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	9	24	167%
V-Vari	26	21	-19%
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	16	16	0%
R-Sistema respiratorio	10	14	40%
D-Dermatologici	3	12	300%
H-Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	6	6	0%
S-Organismi di senso	2	3	50%
Non disponibile	21	1	-95%
TOTALE	1220	1405	15%

Tabella 10 – Distribuzione dei farmaci coinvolti nelle sospette ADR/AEFI per classe ATC - Regione Puglia - anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Distribuzione delle segnalazioni per SOC

Come si evince dalla tabella 11 il 30.65% delle reazioni avverse segnalate riguarda “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, imputabili soprattutto alle vaccinazioni. La seconda SOC maggiormente rilevata nelle sospette ADR riguarda “Disturbi psichiatrici”, a seguire le “Patologie gastrointestinali” (11.22%), mentre la quarta tipologia, con il 10.93% del totale, è legata al sistema nervoso. Il numero di reazioni avverse riportate è superiore al numero di schede presenti in RNF poiché una segnalazione può riguardare più ADR anche se riferite ad un unico farmaco.

MedDRA SOC	Numero casi	%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	721	30.65%
Disturbi psichiatrici	266	11.31%
Patologie gastrointestinali	264	11.22%
Patologie del sistema nervoso	257	10.93%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	247	10.50%

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	82	3.49%
Patologie vascolari	82	3.49%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	69	2.93%
Esami diagnostici	50	2.13%
Patologie del sistema emolinfopoietico	42	1.79%
Infezioni ed infestazioni	40	1.70%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	38	1.62%
Patologie cardiache	37	1.57%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	35	1.49%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	23	0.98%
Patologie dell'occhio	19	0.81%
Patologie epatobiliari	17	0.72%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	16	0.68%
Patologie renali e urinarie	12	0.51%
Disturbi del sistema immunitario	11	0.47%
Problemi di prodotto	7	0.30%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	7	0.30%
Procedure mediche e chirurgiche	6	0.26%
Patologie endocrine	2	0.09%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	1	0.04%
Circostanze sociali	1	0.04%
TOTALE	2352	

Tabella 11 - - 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 di sospette reazioni avverse inserite in RNF, riferite a farmaci nell'anno 2019.

Andamento regionale delle segnalazioni da farmaci

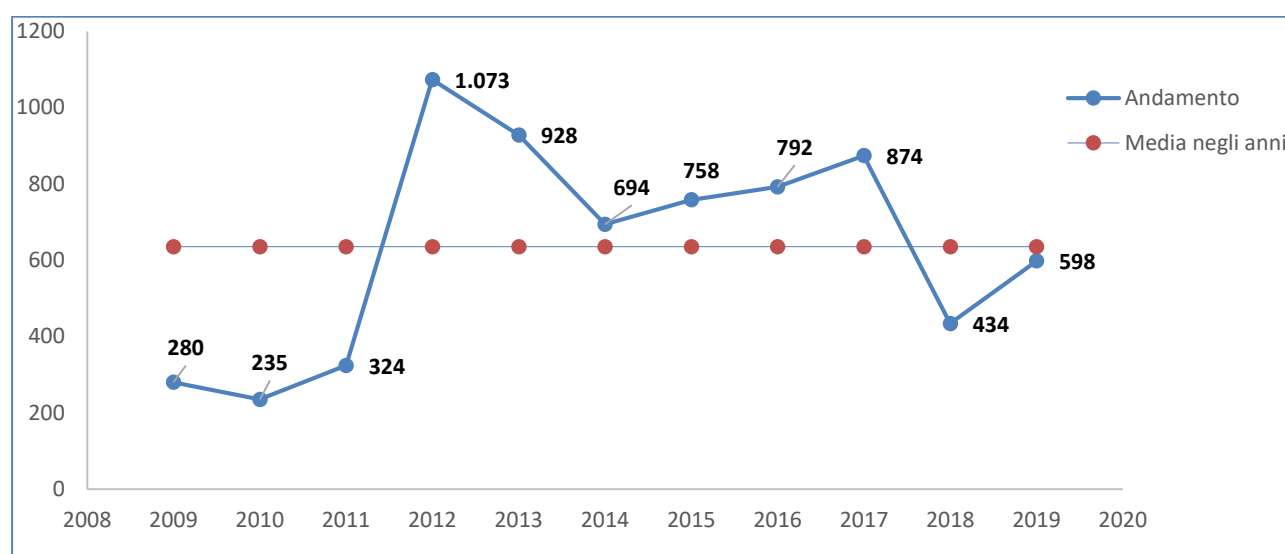


Figura 12 - Andamento temporale del numero di segnalazioni riguardanti farmaci (2009-2019) in Puglia rispetto alla media negli anni – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella RNF **598** schede di ADR a farmaci, con un aumento del 38% rispetto al 2018. Come si può evincere dalla figura 12, nel 2018 il numero di segnalazioni inserite in RNF ha subito un decremento che non si osservava da 7 anni, risultando poi in ripresa nel 2019.

Segnalazioni da farmaco analizzate per sesso

L'analisi delle segnalazioni per sesso evidenzia una maggiore percentuale di reazioni avverse a farmaci tra i soggetti di sesso maschile con il 58% (N=344 schede) rispetto ai soggetti di sesso

femminile con il 41%, (N=248 schede) (Figura 13). Per 6 schede non è stato indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR (erano il doppio nel 2018).

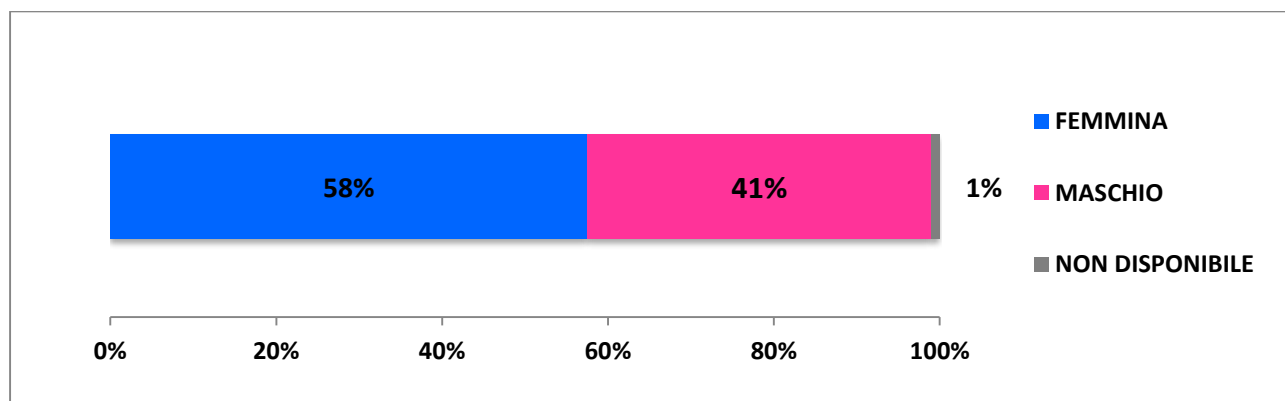


Figura 13 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per sesso in Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni da farmaco analizzate per Età

Il numero di segnalazioni suddiviso per fascia d'età dei pazienti si allinea all'andamento nazionale con 343 schede per gli adulti e 213 per gli anziani: i primi rappresentano i maggiori utilizzatori di farmaci, mentre i secondi, sono caratterizzati da co-morbidità e politerapie farmacologiche (Figura 14).

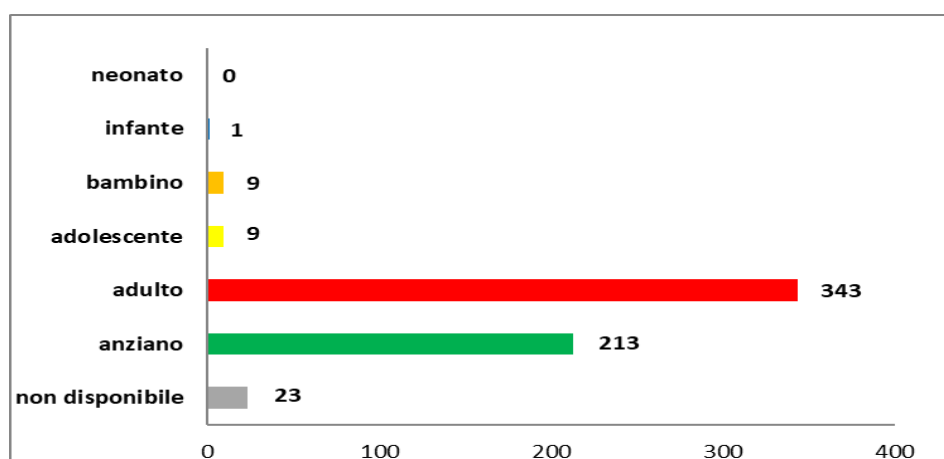


Figura 14 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età – Puglia 2019. (Neonato ≤1 mese, Infante 1-23 mesi, Bambini 2-11 anni, adolescente 12-17 anni, Adulto 18-65 anni, Anziano ≥65 anni). fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Si riscontra un aumento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci nel 2019 rispetto al 2018 per quasi tutte le fasce d'età ad eccezione dell'infante (2 segnalazioni nel 2018 che scendono ad 1 segnalazione nel 2019). L'aumento maggiore si è verificato negli adulti che segna un +76% (Tabella 12).

	2018	2019	Δ%
Neonato (≤1 mese)	0	0	0%
Infante (1-23 mesi)	2	1	-50%
Bambino (2-11 anni)	6	9	50%
Adolescente (12-17 anni)	6	9	50%
Adulto (18-65 anni)	195	343	76%
Anziano (≥65 anni)	196	213	9%
Non disponibile	29	23	-21%
TOTALE	434	598	38%

Tabella 12 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per età Regione Puglia - fonte RNF elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Distribuzione segnalazioni per qualifica segnalatore

I medici rappresentano la categoria che ha maggiormente contribuito alle segnalazioni da farmaci con il 62%, al secondo posto si collocano i farmacisti con il 21% delle segnalazioni, mentre i “pazienti/cittadini” e gli “altri operatori sanitari” rispettivamente con il 12 % e il 5% (Figura 15).

Nella tabella 13 viene confrontato il numero di schede analizzate per tipologia di segnalatore rispetto al 2018 e si riscontra un aumento del 459% delle segnalazioni da farmaci proveniente dai farmacisti, seppur il numero assoluto (N=123) risulti inferiore rispetto a quello dei medici (N=371); quest'ultima figura professionale ha incrementato di poco le segnalazioni rispetto al 2018 con un +17%. Si riscontra un aumento delle segnalazioni anche per i pazienti/cittadini i quali mostrano un incremento del 70%. Infine, la categoria degli altri operatori sanitari ha segnalato il 44% in meno rispetto all'anno 2018 (Tabella 13).

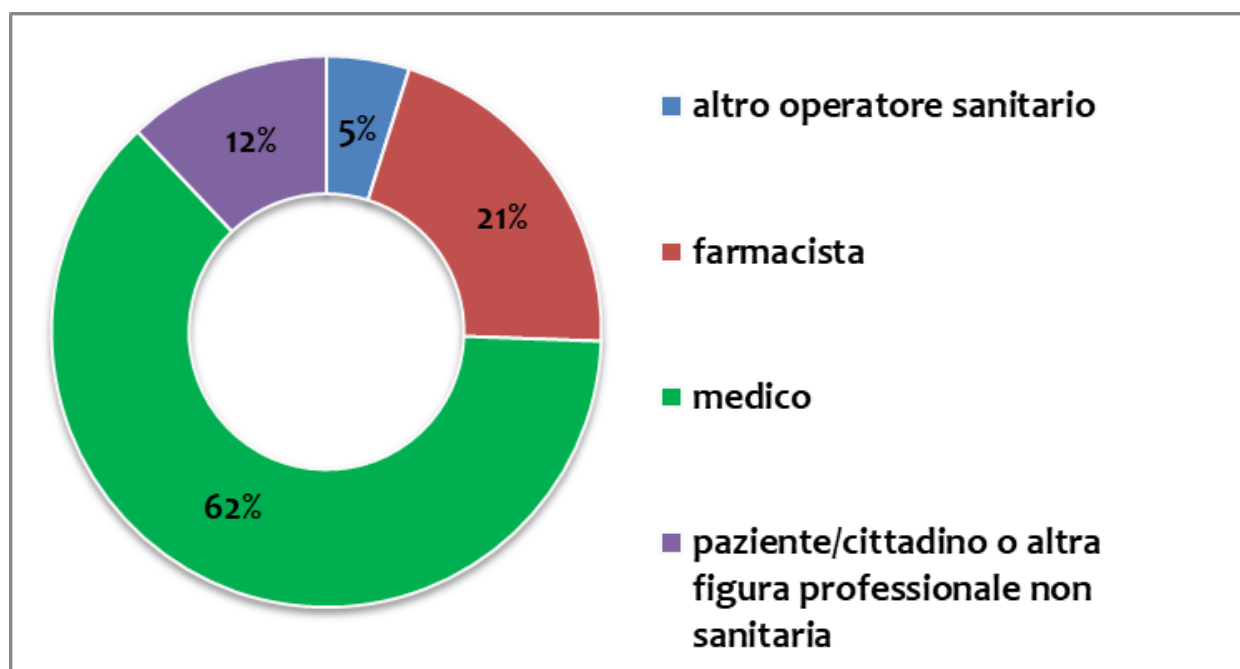


Figura 15 - Distribuzione percentuale delle sospette ADR da farmaci nel 2019 in base alla tipologia di segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

	Altro operatore sanitario	Farmacista	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	Non disponibile	Totale
2018	52	22	316	44	0	434
2019	29	123	371	75	0	598
Δ%	-44%	459%	17%	70%	0%	37%

Tabella 13-Confronto numero segnalazioni spontanee da farmaci 2019 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazioni da farmaco analizzate per gravità ed esito – anno 2019

Nel 2019 su 598 segnalazioni di sospette ADR riguardanti farmaci, il 62% (N=368) è classificato “non grave”, il 20%(N=119) “grave” con “altra condizione clinicamente rilevante”, il 13%(N=77) grave con

“ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” e circa nel 2% dei casi la gravità risulta “decesso” (N=13), “pericolo di vita” (N=12) e “invalidità grave e permanente” (N=9) (Figura 16). Degno di nota è il miglioramento della qualità delle segnalazioni raggiunta dal sistema di Farmacovigilanza pugliese; infatti il numero di schede in cui la gravità della reazione non è specificata si è azzerato passando da 103 segnalazioni nel 2017 a 0 nel 2019.

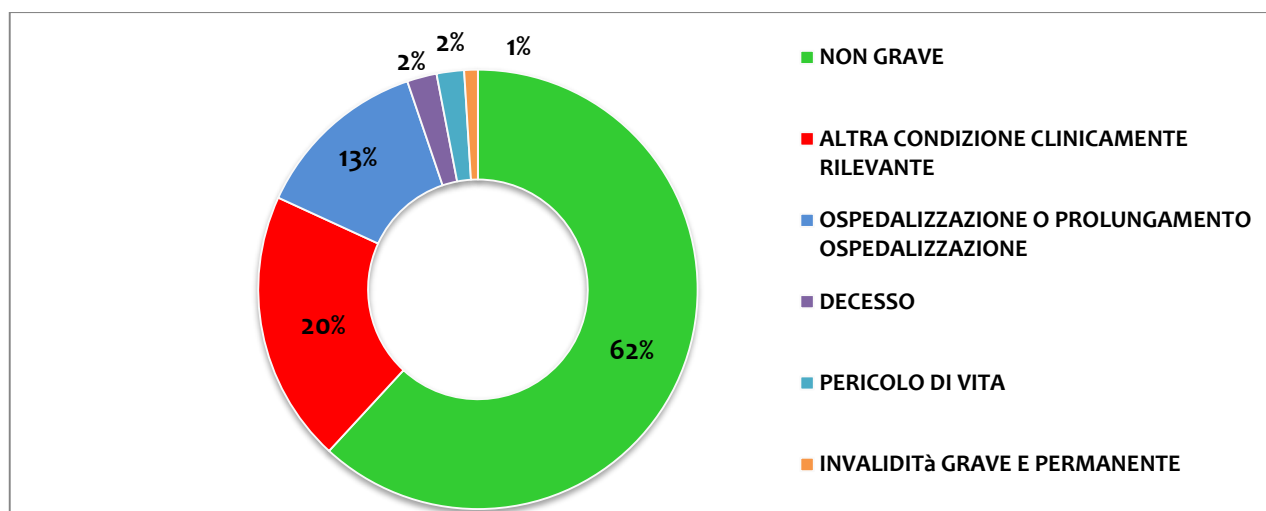


Figura 16 -Distribuzione delle sospette ADR da farmaci, classificate in base al criterio di gravità in Puglia nel 2019- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

La figura 17 riporta gli esiti delle sospette ADR segnalate nel 2019 mentre la tabella 14 li confronta con quelli del 2018. Tutti i decessi (N=13) che si sono verificati quest’anno sono imputabili a farmaci.

L’esito risulta “risoluzione completa” nel 42%(N=251) dei casi e “miglioramento” nel 23%(N=136); per il 16%(N=93) l’esito è “non disponibile”, per l’15%(N=12) risulta essere “non ancora guarito”, per il 2%(N=14) l’esito risulta essere “risoluzione con postumi” e per il restante 2%(N=13) delle segnalazioni l’esito è stato “decesso” (Figura 17).

Altro dato interessante riguarda la riduzione del numero di schede con esito non disponibile (-35%), indice di una migliore attività di *follow up* svolta dai RLFV e dal CRFV.

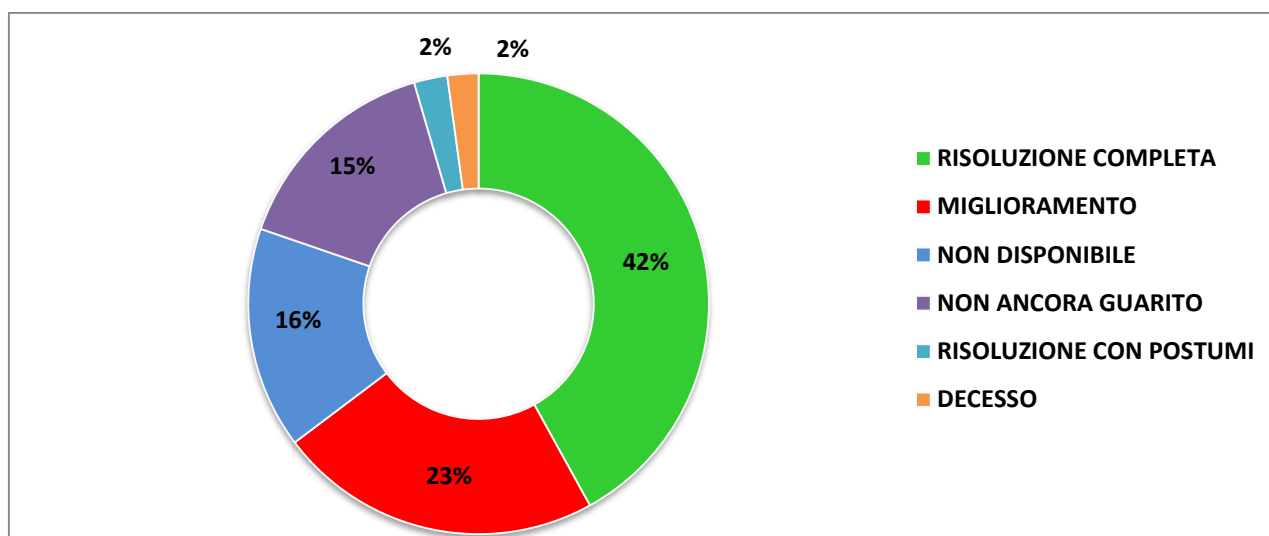


Figura 17 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per esito reazione nel 2019 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

ESITO	2018	2019	Δ%
RISOLUZIONE COMPLETA	139	251	81%
MIGLIORAMENTO	78	136	74%
NON DISPONIBILE	142	93	-35%
NON ANCORA GUARITO	57	91	60%
RISOLUZIONE CON POSTUMI	8	14	75%
DECESSO	10	13	30%
TOTALE ADR	434	598	37%

Tabella 14 - Segnalazioni da farmaci per Esito nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Segnalazioni da farmaco analizzate per struttura sanitaria – anno 2019

La distribuzione percentuale delle ADR nel 2019 analizzate per struttura sanitaria è riportato nella Figura 18. Le Aziende Sanitarie Locali con il maggior numero di segnalazioni per il 2019 sono state l'ASL LE, ASL BT, rispettivamente con 82 (14 % del totale delle schede inserite in RNF) e 60 (10% del totale) segnalazioni. Tra le Aziende Ospedaliere, il Policlinico di Bari (19%) e IRCCS Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" (10%) hanno contribuito maggiormente alle segnalazioni di sospette reazioni avverse.

Il numero delle schede dove manca il riferimento della struttura sanitaria fonte primaria rappresenta la quota percentuale del 11% (63 schede): queste segnalazioni sono state inserite direttamente in *Eudravigilance* da parte delle aziende farmaceutiche senza specificare la struttura sanitaria (Figura 19).

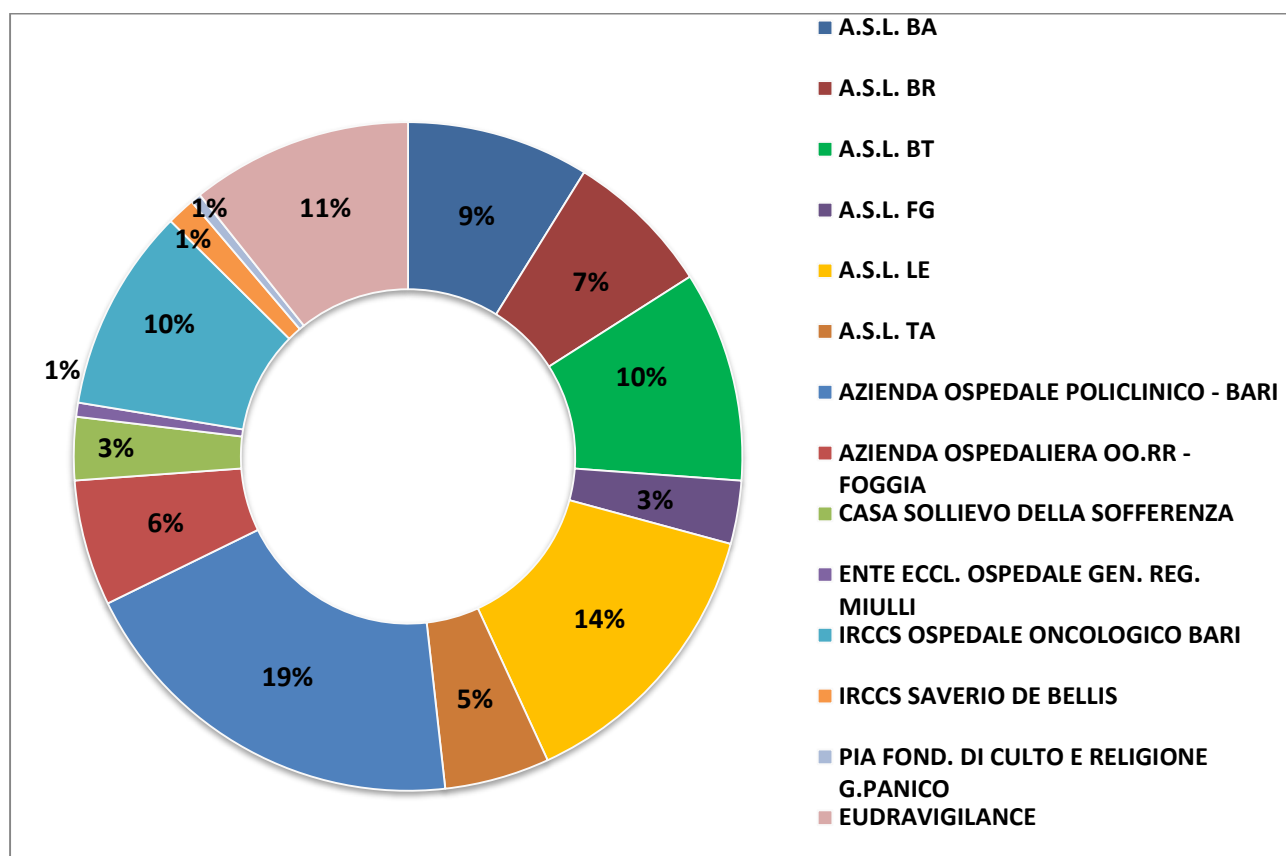


Figura 18 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2019 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Rispetto al 2018, per tutte le ASL e le Aziende Ospedaliere si registra un incremento del numero di segnalazioni eccetto per l'ASL BA e ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI che mostrano un decremento rispettivamente del 20% e del 83% di segnalazioni. L'incremento maggiore si registra presso l'ASL di Lecce (183%) passando da 29 nel 2018 a 82 segnalazioni nel 2019 (Figura 19, Tabella 15).

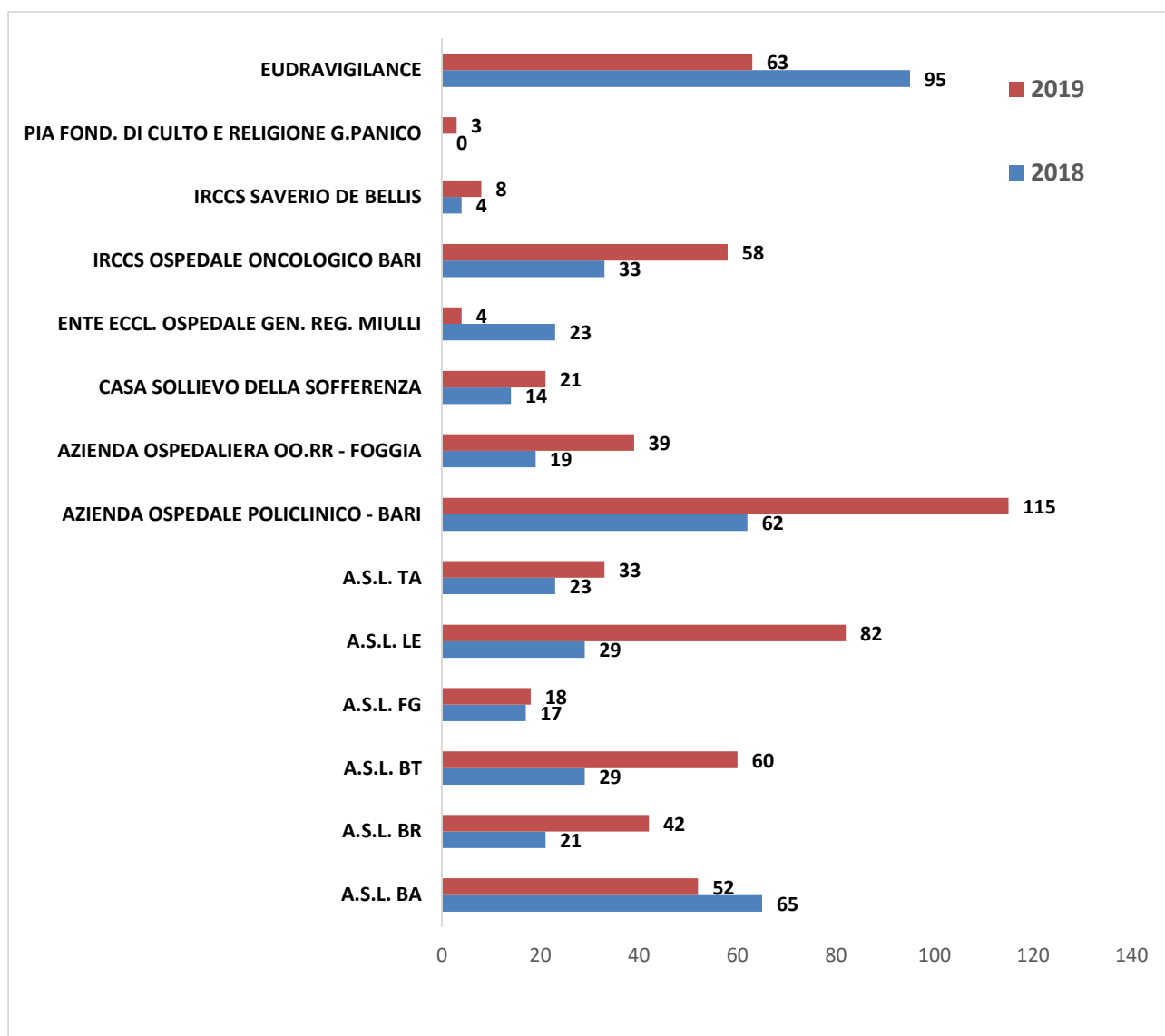


Figura 19 -Confronto distribuzione delle sospette ADR da farmaci per struttura sanitaria nel 2019 rispetto al 2018
- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Struttura sanitaria fonte primaria	N° Segnalazioni 2018	N° Segnalazioni 2019	Δ%
A.S.L. BA	65	52	-20%
A.S.L. BR	21	42	100%
A.S.L. BT	29	60	107%
A.S.L. FG	17	18	6%
A.S.L. LE	29	82	183%
A.S.L. TA	23	33	43%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	62	115	85%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	19	39	105%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	14	21	50%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	23	4	-83%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	33	58	76%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	4	8	100%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	3	/
EUDRAVIGILANCE	95	63	-34%
TOTALE	434	598	38%

Tabella 15 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per struttura sanitaria nel 2018 e 2019 - 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 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 (647 vs 598). Il maggior numero di segnalazioni nel 2019 è associato all'uso dei farmaci della classe L "Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con 356 farmaci segnalati. A seguire si ritrovano i farmaci della classe ATC J "Antimicrobici generali per uso sistemico" con 73 farmaci registrando un lieve incremento del 16%; al terzo posto si ritrovano i farmaci della classe ATC B "Sangue ed organi emopoietici" con 43 farmaci che registrano un decremento rispetto al 2018 del 30%, poi ATC N "Sistema nervoso" con 35 farmaci ed un incremento del 25% e ATC M "Sistema muscolo-scheletrico" con 31 farmaci ed un incremento del 29% (Tabella 16).

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2018	2019	Δ%
L-Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	165	356	116%
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	63	73	16%
B-Sangue ed organi emopoietici	61	43	-30%
N-Sistema nervoso	28	35	25%
M-Sistema muscolo-scheletrico	24	31	29%
C-Sistema cardiovascolare	11	26	136%
V-Vari	26	21	-19%
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	16	16	0%
R-Sistema respiratorio	10	14	40%
D-Dermatologici	3	12	300%
G-Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	9	10	11%
H-Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	6	6	0%
S-Organi di senso	2	3	50%
Non disponibile	21	1	-95%
Totale	445	647	45%

Tabella 16 - Distribuzione dei farmaci segnalati nel 2019 classificate per classe ATC delle sospette ADR a farmaci e confronto con il 2018 - Regione Puglia - anno 2019 - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Si registra anche un aumento dei farmaci segnalati appartenenti alla classe ATC C passando da 11 segnalazioni a 26 con un +136%.

L'incremento maggiore riguarda i farmaci di classe D, per i quali nel 2019 si registra un incremento del 300% seppur con un numero esiguo di farmaci (da 3 farmaci segnalati nel 2018 a 12 nel 2019).

Distribuzione delle segnalazioni da farmaco analizzate per SOC

Come si evince dalla tabella 17, il 15.8%(N=167) delle reazioni avverse segnalate riguarda "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo". Altri organi/apparati maggiormente colpiti dalle sospette ADR riguardano le "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (15.4%, N=163) e gastrointestinale (14.3%; N=151); i disturbi del sistema nervoso rappresentano la quarta tipologia di reazioni avverse più segnalate con il 6.6% del totale (N=70). Il numero di reazioni avverse riportate è superiore al numero dei farmaci segnalati poiché uno stesso farmaco può coinvolgere più organi/apparati.

MedDRA SOC	Numero casi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	167	15.8%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	163	15.4%
Patologie gastrointestinali	151	14.3%
Patologie del sistema nervoso	70	6.6%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	67	6.3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	61	5.8%
Esami diagnostici	47	4.4%
Patologie del sistema emolinfopoietico	39	3.7%
Patologie vascolari	37	3.5%
Patologie cardiache	35	3.3%
Disturbi psichiatrici	34	3.2%
Infezioni ed infestazioni	33	3.1%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	27	2.6%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	23	2.2%
Patologie dell'occhio	19	1.8%
Patologie epatobiliari	17	1.6%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	14	1.3%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	12	1.1%
Disturbi del sistema immunitario	11	1.0%
Patologie renali e urinarie	9	0.9%

Problemi di prodotto	7	0.7%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	7	0.7%
Procedure mediche e chirurgiche	6	0.6%
Patologie endocrine	2	0.2%
TOTALE	1058	

Tabella 17 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaci per apparato colpito (SOC = System Organ Class) – anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Principi attivi maggiormente segnalati in Puglia nel 2019

I principi attivi, ad eccezione dei vaccini, con almeno 4 segnalazioni in Puglia sono illustrati nella seguente tabella 18.

PRINCIPIO ATTIVO	NR. SEGNALAZIONI	N GRAVI (%)
ADALIMUMAB	28	5(18%)
ETANERCEPT	19	7(37%)
TRASTUZUMAB	19	9(47%)
IBRUTINIB	17	3(18%)
CEFTRIAXONE	15	8(53%)
INFLIXIMAB	14	5(36%)
EPOETINA ZETA	13	1(8%)
PACLITAXEL	13	9(69%)
LENALIDOMIDE	11	5(45%)
DABIGATRAN	10	7(70%)
MICOFENOLATO MOFETILE	10	1(10%)
ENTECAVIR	9	1(11%)
NIVOLUMAB	9	6(67%)
ALLOPURINOLO	8	3(38%)
FILGRASTIM	8	1(13%)
IMATINIB	8	3(38%)
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	8	5(63%)
BEVACIZUMAB	7	5(71%)
BOSENTAN	7	2(29%)
CLARITROMICINA	7	3(43%)
FULVESTRANT	7	5(71%)
IOMEPROLO	7	1(14%)
MICOFENOLATO SODICO	7	1(14%)
CABOZANTINIB	6	4(67%)
GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	6	3(50%)

LEVOFLOXACINA	6	5(83%)
PEMBROLIZUMAB	6	5(83%)
TOFACITINIB	6	2(33%)
DENOSUMAB	5	4(80%)
DIMETILFUMARATO	5	3(60%)
OXALIPLATINO	5	1(20%)
AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	4	2(50%)
BARICITINIB	4	2(50%)
CERTOLIZUMAB PEGOL	4	0(0%)
IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	4	1(25%)
PALBOCICLIB	4	3(75%)
SECUKINUMAB	4	0(0%)

Tabella 18 - I principi attivi (escludendo i vaccini) con almeno 4 segnalazioni in Puglia - Regione Puglia- anno 2019
fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Il principio attivo con la maggiore percentuale di segnalazioni nel 2019 è risultato essere Adalimumab (28 casi, di cui il 18% gravi), seguito da Etanercept (19 casi, di cui 37% gravi), da Trastuzumab (19 casi, di cui 47% gravi) e Ibrutinib (17 casi, di cui 18% gravi).

Segnalazioni da Farmaco analizzate per nesso di causalità- anno 2019

L'algoritmo di Naranjo è stato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità per le sospette ADR da farmaco (N=535), ad eccezione dei vaccini, delle segnalazioni derivanti da Eudravigilance (non valutabili N=63) e da una scheda non grave con vaccino-farmaco (non valutata N=1).

Le schede valutabili inserite nel 2019 sono 535: per 52% (276 casi) il nesso di causalità risulta "probabile", per il 46% (247 casi) "possibile", solo per 8 e 4 casi risulta rispettivamente "molto probabile" e "dubbio" (Figura 20).

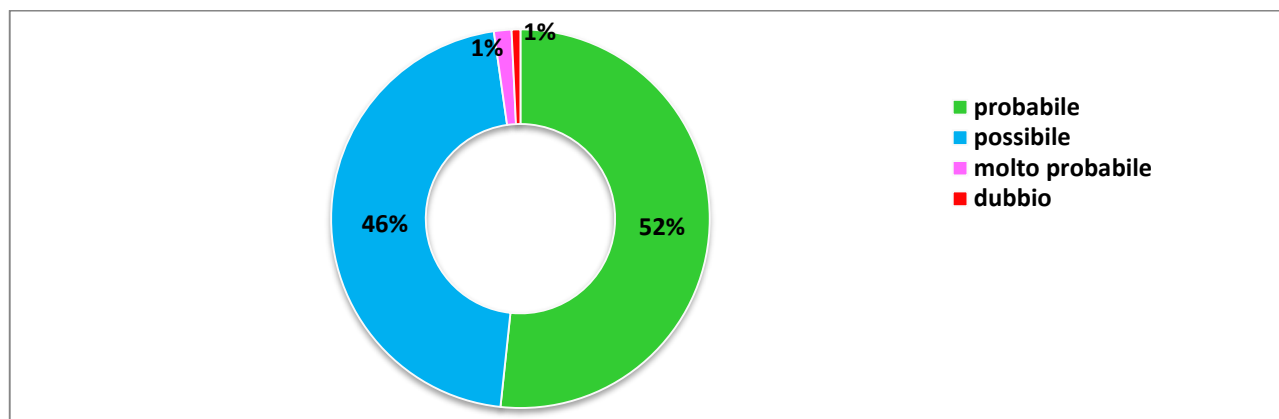


Figura 20 -Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia - anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.

Conclusioni

Nel 2019 si è potuto verificare un aumento del numero di segnalazioni e parallelamente il tasso di segnalazione ha di poco superato il valore del *Gold Standard* OMS anche se il valore è ancora sotto la media nazionale (Tasso medio nazionale=1078 per mil. di ab.). Le criticità rilevate riguardano soprattutto i farmacisti, in particolare i farmacisti di comunità, i medici di base (MMG e PLS con solo il 5% di tutte le segnalazioni da medico), e gli altri operatori sanitari che hanno subito un decremento del 34% delle segnalazioni.

Le segnalazioni provenienti da farmacisti (N=607), in realtà, sono rimaste pressoché invariate rispetto all'anno precedente (-4%), e la maggior parte di queste 78% (N=473) sono riconducibili al Progetto di Farmacovigilanza attiva "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B", mentre solo il 22% (N=134) sono segnalazioni spontanee. Analizzando queste segnalazioni spontanee, si riscontra che il 57% (N=76) è attribuita all'attività svolta dai farmacisti del CRFV e dai farmacisti presenti nelle varie ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS pubblici assunti per il potenziamento delle attività di FV sul territorio pugliese.

Le segnalazioni provenienti da medici sono 502 e solo il 4,9% (N=25) proviene da medici convenzionati. Inoltre risulta limitato, da parte di tutti i medici pugliesi, l'utilizzo della piattaforma di segnalazione online "Vigifarmaco" preferendo ancora la segnalazione cartacea.

Il contributo degli "altri operatori sanitari", escludendo medici e farmacisti, risulta diminuito nel 2019 rispetto all'anno precedente (-34%), il CRFV dovrà pertanto attuare delle azioni mirate a sensibilizzare maggiormente queste figure professionali alla segnalazione di ADR organizzando, ad esempio, eventi formativi e corsi FAD.

Per quanto concerne le segnalazioni da "Paziente/cittadino o da altra figura professionale non sanitaria", nel 2019 sono state 95 con un aumento del 53% rispetto al 2018 (n=62); quest'aumento potrebbe essere attribuito alla maggiore fruibilità della piattaforma di segnalazione online. Infatti il 74% delle segnalazioni sono state eseguite mediante la piattaforma online "**Vigifarmaco**".

E' 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 1175 schede su un totale di 1257, le restanti 82 schede sono state inserite direttamente in Eudravigilance da parte delle aziende

farmaceutiche mentre 254 schede hanno mostrato alcune lacune ed incongruità. Per quest'ultime l'accurato intervento dei RLFV, dopo verifica del CRFV, ha permesso la rettifica e aggiornamento del 94% di esse.

Dopo l'opportuno controllo delle 1175 schede inserite, 65 sono state classificate come "grave" e necessitavano di follow-up per cui il CRFV ha provveduto a contattare il RLFV per poter ricevere a sua volta , ulteriori elementi tramite il segnalatore; in questo modo il 75%(N=47) di queste sono state rettificate.

Per quanto concerne le schede non gravi, 86 hanno necessitato del follow-up e il 70% (N=60) di queste è stato integrato. Il CRFV Puglia ha provveduto in tutti i casi classificati come "gravi" e "non gravi", alla valutazione 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.

L'attività dei CRFV di sensibilizzazione alla segnalazione di qualsiasi reazione avversa a farmaci e vaccini è finalizzata a monitorare costantemente la sicurezza dei farmaci in modo da tutelare prontamente la salute pubblica.

Indice delle Figure

Figura 1 - Andamento temporale del numero di sospette ADR/AEFI per anno (2009-2019) – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	4
Figura 2- Andamento temporale del tipo di segnalazione (spontanea, da studio) nel 2018 e nel 2019 – Regione Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	6
Figura 3 - Sospette ADR/AEFI segnalate con Vigifarmaco negli anni 2016, 2017, 2018 e 2019 in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	7
Figura 4 - Sospette ADR/AEFI per classe d'età Puglia 2019 (A) escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva (B) in Italia (C) (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.....	8
Figura 5 – Distribuzione percentuale delle segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2019 per qualifica segnalatore – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	10
Figura 6 - Distribuzione percentuale delle segnalazioni di sospette ADR/AEFI effettuate attraverso le 2 diverse modalità di segnalazione (online - Vigifarmaco o tramite le schede cartacee) per le varie tipologie di segnalatore nel 2019. fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	12
Figura 7 - Segnalazioni per gravità nel 2018 e 2019 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	13
Figura 8 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI gravi nel 2019 in base al criterio di gravità - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	14
Figura 9 - Distribuzione delle sospette ADR per esito reazione nel 2019- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	15
Figura 10 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2019 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	17
Figura 11 - Confronto distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2019 rispetto al 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	17
Figura 12 - Andamento temporale del numero di segnalazioni riguardanti farmaci (2009-2019) in Puglia rispetto alla media negli anni – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	21
Figura 13 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per sesso in Puglia fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	22
Figura 14 - Sospette ADR da farmaci per classe d'età – Puglia 2019. (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.	22
Figura 15 - Distribuzione percentuale delle sospette ADR da farmaci nel 2019 in base alla tipologia di segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	24
Figura 16 -Distribuzione delle sospette ADR da farmaci, classificate in base al criterio di gravità in Puglia nel 2019- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	25

Figura 17 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per esito reazione nel 2019 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	26
Figura 18 - Distribuzione percentuale delle ADR/AEFI nel 2019 per struttura sanitaria - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	27
Figura 19 -Confronto distribuzione delle sospette ADR da farmaci per struttura sanitaria nel 2019 rispetto al 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	28
Figura 20 -Distribuzione delle ADR per nesso di casualità - Regione Puglia - anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	33

Indice delle Tabelle

Tabella 1 - Numero e relativi tassi di segnalazione nel 2018 e nel 2019 per Regione – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	5
Tabella 2 - Confronto numero segnalazioni (spontanea, da studio) nel 2018 vs 2019 e delta percentuale per tipo di segnalazione (ADR/AEFI) in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	6
Tabella 3 - Confronto numero segnalazioni 2018 vs 2019 e delta percentuale ($\Delta\%$) per classe d'età escludendo quelle provenienti da progetti di FV attiva in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	9
Tabella 4 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) 2019 vs 2018 e delta percentuale per qualifica segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	10
Tabella 5 - Confronto numero segnalazioni (ADR/AEFI) nel 2019 in Puglia suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	11
Tabella 6 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 2019 suddivise per qualifica di Medico segnalatore - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	12
Tabella 7 - Segnalazioni per gravità nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	14
Tabella 8 - Segnalazioni analizzate per Esito nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	15
Tabella 9 - Distribuzione delle sospette ADR/AEFI per struttura sanitaria nel 2018 e 2019, delta percentuale rispetto al 2018 e numero di casi gravi nel 2018 con relativa percentuale per ogni struttura - Regione Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	18
Tabella 10 – Distribuzione dei farmaci coinvolti nelle sospette ADR/AEFI per classe ATC - Regione Puglia - anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	19
Tabella 11 - - Distribuzione delle segnalazioni (ADR/AEFI) per apparato colpito (SOC = System Organ Class) – Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	20
Tabella 12 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per età Regione Puglia - fonte RNF elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	23
Tabella 13-Confronto numero segnalazioni spontanee da farmaci 2019 vs 2018 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn	24
Tabella 14 - Segnalazioni da farmaci per Esito nel 2018 e 2019 e delta percentuale rispetto al 2018- Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.....	26
Tabella 15 - Distribuzione delle sospette ADR da farmaci per struttura sanitaria nel 2018 e 2019 - Regione Puglia - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	29
Tabella 16 - Distribuzione dei farmaci segnalati nel 2019 classificate per classe ATC delle sospette ADR a farmaci e confronto con il 2018 - Regione Puglia - anno 2019 - fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	30

Tabella 17 - Distribuzione delle segnalazioni da farmaci per apparato colpito (SOC = System Organ Class) – anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	32
Tabella 18 - I principi attivi (escludendo i vaccini) con almeno 4 segnalazioni in Puglia - Regione Puglia- anno 2019 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.	33