



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 3° TRIMESTRE 2020
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del 3° trimestre 2020 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 261 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un incremento del 66% rispetto allo stesso periodo del 2019 (figura 1).

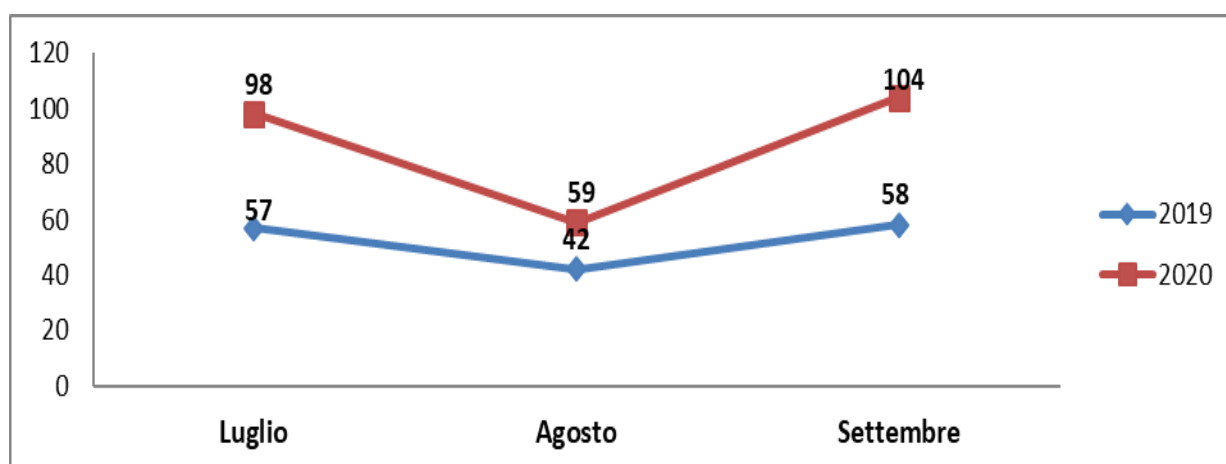


Figura 1- Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 3° trimestre 2020 vs 2019 (fonte dati: fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.).

L'aumento del numero delle segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ha interessato soprattutto L'ASL LE registrando un incremento del 438% passando da 13 segnalazioni a 70 nel 3° trimestre 2020. Al secondo posto in termini di incremento di segnalazioni si colloca l'ASL BA con un incremento del 145%, passando da 22 segnalazioni nel 3° trimestre 2019 a 54 segnalazioni nel 2020. Tra le aziende ospedaliere e gli IRCCS, al primo posto in termini di segnalazioni troviamo l'azienda ospedaliera Policlinico-Bari con 28 segnalazioni e solamente l'azienda ospedaliera OO.RR - Foggia e l'azienda ospedaliera Policlinico-Bari hanno registrato un incremento, rispettivamente del 44% e del 17% seppur con un numero esiguo di segnalazioni (Tabella 1).



Struttura sanitaria fonte primaria	2019-T3	2020-T3	Δ%
A.S.L. BA	22	54	145%
A.S.L. BR	11	14	27%
A.S.L. BT	18	10	-44%
A.S.L. FG	8	2	-75%
A.S.L. LE	13	70	438%
A.S.L. TA	19	31	63%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	24	28	17%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	9	13	44%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	5	4	-20%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	0	1	/
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	19	12	-20%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	1	2	/
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	0	/
EUDRAVIGILANCE	6	19	217%
AIFA	0	1	/
TOTALE	157	261	66%

Tabella 1- Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 3° trimestre 2020 vs 2019 suddivise per Struttura Sanitaria (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Per quanto concerne la qualifica del segnalatore nel 3° trimestre 2020, rispetto allo stesso periodo del 2019, si è riscontrato un incremento delle segnalazioni riferibili a “farmacista” (281%) passando da 31 segnalazioni nel 2019 a 118 nel 2020 (Tabella 2). Anche quelle di “altro operatore sanitario” hanno registrato un incremento passando da 7 a 14 segnalazioni (100%) seppure con un numero esiguo. Un lieve incremento si registra per le segnalazioni provenienti dai medici (+18%) passando da n. 96 segnalazioni nel 2019 a n.113 nel 2020. Un decremento si è registrato per quelle riferibili a “pazienti/cittadini” passando da 23 a 15 segnalazioni nel 2020 (-35% tabella 2).



FONTE	2019-T3	2020-T3	Δ%
FARMACISTA	31	118	281%
MEDICO	96	113	18%
PAZIENTE/CITTADINO	23	15	-35%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	7	14	100%
FORZE ARMATE	0	1	/
TOTALE	157	261	100%

Tabella 2-Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2020 vs 2019 per qualifica segnalatore(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Da un'analisi dettagliata delle 113 segnalazioni effettuate da medici, per 18 non si può risalire alla qualifica del medico poiché sono segnalazioni inserite direttamente in Eudravigilance e mancano di informazioni dettagliate sul segnalatore. Per le restanti 95 solamente una segnalazione è di un medico convenzionato (Tabella 3); le restanti ADR sono state segnalate da medici specialisti, dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al censimento dei sanitari all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (N=6235), rispetto ai medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche (N=7534), evidenziano un tasso di segnalazione di gran lunga inferiore (0.0002 vs 0.012) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse (Tabella 3).

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIPENDENTI	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI*	TOTALE
III Trim 2020	94	1	95
	7534	6235	
Tasso per medico	0.012	0.0002	

Tabella 3-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 3° trimestre 2020 suddivise per qualifica di Medico segnalatore. Medici convenzionati: MMG, PLS, Medici di continuità assistenziale, medici ambulatoriali interni a contratto, medici di medicina dei servizi e medici di emergenza sanitaria territoriale (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)



Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Dall'analisi delle 118 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, solo una è riconducibile ad un farmacista di comunità le restanti 94 sono riconducibili a farmacisti delle strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti delle ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di farmacovigilanza, il numero di segnalazioni provenienti da questa categoria professionale risulta ancora inadeguato ai fini del raggiungimento del *Gold standard*. Il numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti di comunità risulta ancor più deficitario in considerazione della loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.0008 rispetto al 1.33 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza.

	Segnalazioni Farmacisti/Ospedalieri/ Farmacovigilanza	Segnalazioni Farmacisti di Comunità	TOTALE
III Trim 2020	117	1	118
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	1.33	0.0008	

Tabella 4-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 3° trimestre 2020 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio (39%, N=101), emerge comunque uno scarso numero di quelle spontanee nella Regione Puglia (61%, N=160). Si registra un leggero aumento complessivo del +3% delle segnalazioni spontanee nel 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente passando da 155 segnalazioni a 160. (Tabella 5).

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T3	2020-T3	Δ%
MEDICO	94	112	19%
FARMACISTA	31	18	-42%
PAZIENTE/CITTADINO	23	15	-35%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	7	14	100%
FORZE ARMATE	0	1	/
TOTALE	155	160	3%

Tabella 5-Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 3° trimestre 2020 vs 2019 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Procedendo con un'analisi del tasso di segnalazioni spontanee per 1.000.000 di abitanti in Puglia, rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia rimane inferiore rispetto al tasso nazionale (tabella 6).

Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Via Gentile, 52 - 70126 Bari

mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it; pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it;

pec CRFV: cr.farmacovigilanza.aslbat@pec.rupar.puglia.it



Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

La categoria dei medici è quella che si discosta di più dal tasso di segnalazione nazionale registrando un tasso di segnalazione spontanea di 28 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 71 in Italia con uno scostamento di -43 rispetto alla media del tasso nazionale. Altro dato non in linea con il tasso nazionale riguarda il tasso di segnalazioni spontanee effettuate direttamente da parte dei farmacisti (18 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 30 in Italia). Il dato riguardante la fonte “altro operatore sanitario” si discosta rispetto dal tasso nazionale con un valore di -6 segnalazioni (il tasso è pari a 3 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 9 segnalazioni in Italia).

Il tasso di segnalazione del paziente/cittadino ha registrato un tasso di 15 segnalazioni/milione di abitanti *versus* 16 dell'Italia, ovvero un tasso prossimo al valore nazionale di 16 segnalazioni/ milione di abitanti.

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO
PUGLIA	28	18	3	15
ITALIA	71	30	9	16
Δ	-43	-12	-6	-1

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

Alla luce di quanto emerso risulta opportuno implementare ulteriormente programmi divulgativi, formativi ed informativi di sensibilizzazione indirizzati a tutti gli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 3° trimestre 2020 sono state inoltre analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

Ogni scheda di segnalazione può riportare di fatto, più farmaci/vaccini sospetti appartenenti a classi differenti e per questo motivo, il numero dei farmaci raggruppati per ATC risulta maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute (286 farmaci sospetti vs 261 segnalazioni).

Analizzando il primo livello ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC “**J - Antimicrobici generali per uso sistemico**” con il 52,1% (149 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC “**L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**” con il 34,3% (98 segnalazioni), la classe ATC “**B - Sangue ed organi emopoietici**” con lo 3,8% (11 segnalazioni), “**N – sistema nervoso**” con l’3,1% (9 segnalazioni), la classe ATC “**V- Vari**” con il 2,1% (6 segnalazioni), la classe ATC “**A - Apparato gastrointestinale e metabolismo**” con 1,4% (4 segnalazioni) (Tabella 7).

Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Via Gentile, 52 - 70126 Bari

mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it; pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it;

pec CRFV: cr.farmacovigilanza.aslbat@pec.rupar.puglia.it



ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	149	52,1%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	98	34,3%
B - Sangue ed organi emopoietici	11	3,8%
N - Sistema nervoso	9	3,1%
V- Vari	6	2,1%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	4	1,4%
M - Sistema muscolo-scheletrico	3	1,0%
C - Sistema cardiovascolare	3	1,0%
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	1	0,3%
D - Dermatologici	1	0,3%
H-Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	1	0,3%
TOTALE	286	

Tabella 7-Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 3°trimestre 2020
(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” riscontriamo che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “J07AH-Vaccini meningococcici” è stato quello maggiormente coinvolto nelle segnalazioni di sospette ADR con 110 casi e il 89%(N=98) delle segnalazioni sono riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8).

Il “Vaccino Rotavirus” è risultato il secondo principio attivo maggiormente segnalato con 9 segnalazioni, precisando che nel 67% (n.6 casi), il vaccino è stato segnalato poiché co-somministrato con il vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto; solo le restanti 5 segnalazioni sono segnalazioni spontanee. Il terzo principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni di sospette ADR della classe ATC J, ha riguardato il vaccino pneumococcico con 5 segnalazioni spontanee, di queste 3 risultano essere “non grave”, le restanti 2 segnalazioni sono state classificate “gravi”, riportando un esito “non disponibile” e “non ancora guarito”

J - Antimicrobici generali per uso sistemico	PRINCIPIO ATTIVO	N° CA SI
--	------------------	----------------



Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR-Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1
	J01EE-Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA-Macrolidi	CLARITROMICINA	1
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	2
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	TENOFOVIR	2
	J05AP-antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	ELBASVIR/GRAZOPREVIR	2
J06-Sieri immuni e immunoglobuline	J06BA-Immunoglobuline umane normali	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	108
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO C CONIUGATO CON TOSSOIDE DIFTERICO	1
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	5
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	1
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	1
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	9
	J07BM-VACCINO PAPILLOMAVIRUS	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	1
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	3
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	2
	TOTALE		149

Tabella 8-Distribuzione dei farmaci sospetti della classe "J - Antimicrobici generali per uso sistemico" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Via Gentile, 52 - 70126 Bari

mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it; pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it;

pec CRFV: cr.farmacovigilanza.aslbat@pec.rupar.puglia.it



Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i principi attivi maggiormente segnalati appartengono alle classi “L04AB - Inibitori del TNF α ” e nello specifico, adalimumab (N=12), etanercept (N=12), infliximab (N=5), certolizumab (N=2), hanno contribuito maggiormente con 32 segnalazioni. Il principio attivo maggiormente presente nelle segnalazioni è stato adalimumab con 12 segnalazioni di cui solamente 2 classificate come “gravi”. Per quanto concerne l’etanercept sono state riportate 12 segnalazioni, di cui 11 classificata “non grave” e solamente una classificata “grave-altra condizione clinicamente rilevante” (Tabella 9).

Per quanto concerne la classe “L04AC - Inibitori interleuchine” il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato “sarilumab” con 7 segnalazioni di cui solo 1 è stata classificata “grave- altra condizione clinicamente rilevante”.

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
Lo1 - Agenti antineoplastici	Lo1BA-Analoghi dell'acido folico	PEMETREXED	3
	Lo1BC-Analoghi della pirimidina	GEMCITABINA	2
	Lo1CD-Taxani	PACLITAXEL	2
	Lo1DB-Antracicline e sostanze correlate	DOXORUBICINA	1
	Lo1XA-Composti del platino	CARBOPLATINO	3
		CISPLATINO	1
	Lo1XC-Anticorpi monoclonali	DARATUMUMAB	2
		NIVOLUMAB	2
		CEMIPLIMAB	1
		GEMTUZUMAB	1
		PANITUMUMAB	1
		PEMBROLIZUMAB	1
	Lo1XE - Inibitori protein chinasi	AFATINIB	2
		DASATINIB	1
		EVEROLIMUS	1
		IBRUTINIB	1
		LENVATINIB	1
		NINTEDANIB	1
		OSIMERTINIB	1
		RUXOLITINIB	1
	Lo1XX - Altri agenti antineoplastici	BORTEZOMIB	1
		IDELALISIB	1
		CARFILZOMIB	1
		OLAPARIB	1
Lo3 - Immunostimolanti	Lo3AX-Altre citochine e immunomodulatori	FILGRASTIM	1
Lo4 - Immunosoppressori	Lo4AA - Immunosoppressori selettivi	ABATACEPT	1
		APREMILAST	2
		BARICITINIB	1
		FINGOLIMOD	1
		MICOFENOLATO SODICO	1
		MICOFENOLATO MOFETILE	2
		TERIFLUNOMIDE	1

Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Via Gentile, 52 - 70126 Bari

mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it; pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it;

pec CRFV: cr.farmacovigilanza.aslbat@pec.rupar.puglia.it



Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

	Lo4AB - Inibitori del TNF α	VEDOLIZUMAB	1
		ADALIMUMAB	12
		CERTOLIZUMAB PEGOL	3
		ETANERCEPT	12
		INFLIXIMAB	5
	Lo4AC - Inibitori interleuchine	USTEKINUMAB	1
		SECUKINUMAB	3
		ANAKINRA	1
		IXEKIZUMAB	3
		SARILUMAB	7
	Lo4AD-Inibitori della calcineurina	CICLOSPORINA	2
	Lo4AX - Altri immunosoppressori	METOTREXATO	2
		DIMETILFUMARATO	1
		LENALIDOMIDE	1
		PIRFENIDONE	1
	TOTALE		98

Tabella 9-Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse riguardanti i farmaci della classe "L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo VigiSegn)

Fra i farmaci/vaccini oggetto di segnalazione di sospetta reazione avversa in Puglia, nel terzo trimestre, al primo posto c'è il vaccino meningococco B, con 108 segnalazioni, e solamente il 4% (N=4) sono state classificate gravi (Tabella 10) e 3 di queste riportano l'esito "risoluzione completa". Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato "adalimumab" e l'83% (n=10) di queste sono state classificate "non grave". A seguire il terzo principio attivo più segnalato è stato l'etanercept con 12 segnalazioni, e il 91% (n=11) risulta "non grave".

I principi attivi maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: carboplatino (100%, N=3) e dabigatran (100% N=2), comunque con un numero molto esiguo di sospette reazioni avverse.

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI(%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	108	4(4%)
ADALIMUMAB	12	2(17%)
ETANERCEPT	12	1(8%)
VACCINO ROTAVIRUS	9	2(22%)
SARILUMAB	7	1(14%)
INFLIXIMAB	5	2(40%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	5	2(40%)
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	4	1(25%)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4	1(25%)
CARBOPLATINO	3	3(100%)
CERTOLIZUMAB PEGOL	3	0(0%)
DABIGATRAN	3	3(100%)
IXEKIZUMAB	3	0(0%)
PEMETREXED	3	2(67%)
SECUKINUMAB	3	1(33%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B	3	1(33%)

Servizio Farmaci, dispositivi medici e assistenza integrativa

Via Gentile, 52 - 70126 Bari

mail: farmacovigilanza@regione.puglia.it; pec: farmaceutica.regione@pec.rupar.puglia.it;

pec CRFV: cr.farmacovigilanza.aslbat@pec.rupar.puglia.it



**RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B
CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE
ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO**

VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO

3

1(33%)

Tabella 10- I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 3° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo)