



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 3° TRIMESTRE 2021
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del terzo trimestre 2021 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1001 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 285% rispetto allo stesso periodo del 2020 (n. 260) (figura 1).

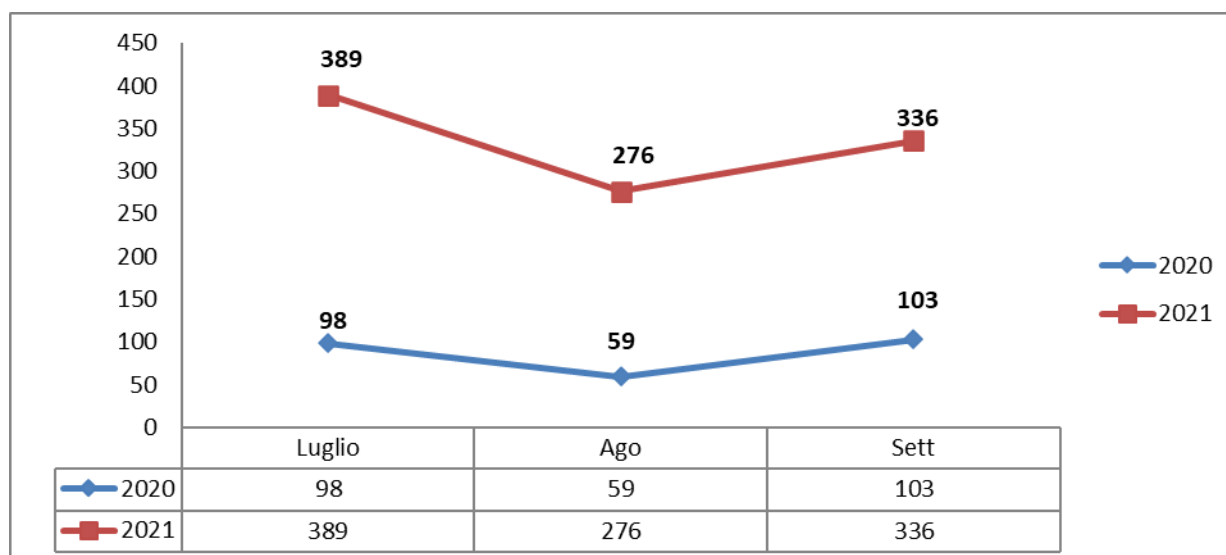


Figura 1- Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 3° trimestre 2021 vs 2020 (fonte dati: fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

L'aumento del numero delle segnalazioni, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, ha interessato quasi tutte le Aziende Sanitarie Locali (ASL FG 2800%, ASL LE 453%, ASL BT 400%) e l'Azienda Sanitaria con il numero maggiore di segnalazioni è risultata l'ASL LE con 387 segnalazioni. Tra le aziende ospedaliere e gli IRCCS si è registrato per tutte le strutture un incremento come per il A.O.U. Policlinico del 107% passando da 28 segnalazioni nel terzo trimestre del 2020 a 58 nel terzo trimestre 2021 mentre ha registrato un decremento, rispetto allo stesso trimestre dell'anno precedente, l'IRCCS Oncologico-Bari (Tabella 1).



Tabella 1- Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 3° trimestre 2021 vs 2020 suddivise per Struttura Sanitaria (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	T3-2020	T3-2021	Delta %
A.S.L. BA	54	220	307%
A.S.L. BR	14	44	214%
A.S.L. BT	10	50	400%
A.S.L. FG	2	58	2800%
A.S.L. LE	70	387	453%
A.S.L. TA	31	107	245%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	28	58	107%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	13	13	0%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	4	4	0%
CENTRO REGIONALE PUGLIA	19	15	-21%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	1	14	1300%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	12	3	-75%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	2	4	100%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	24	/
TOTALE	260	1001	285%

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 3° trimestre 2021 rispetto allo stesso periodo del 2020, si è riscontrato un sostanziale incremento delle segnalazioni riferibili alla fonte “farmacista” (+222%) passando da n. 118 segnalazioni nel 2020 a n. 380 nel 2021 (Tabella 2). Un notevole incremento si registra per le segnalazioni provenienti dai medici (+140%) passando da n. 112 segnalazioni nel 2020 a n. 269 nel 2021. Un notevole incremento si è registrato per le segnalazioni provenienti dalla fonte “paziente/cittadino” passando da 15 a 313 segnalazioni nel 2021 (+1987%) e per quelle provenienti dalla fonte “altro operatore sanitario” passando da 14 a 38 segnalazioni (+171%) (Tabella 2).



Tabella 2-Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 3° trimestre 2021 vs 2020 per qualifica segnalatore(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T3	2021-T3	Δ%
FARMACISTA	118	380	222%
MEDICO	112	269	140%
PAZIENTE/CITTADINO	15	313	1987%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	14	38	171%
FORZE ARMATE	1	0	
AVVOCATO	/	1	
TOTALE	260	1001	285%

Dall'analisi dettagliata delle 269 segnalazioni effettuate da medici, n. 10 sono state inserite direttamente in EV. Fra le 269 segnalazioni si riscontrano 48 segnalazioni da medici convenzionati (MMG, PLS, Medici di continuità assistenziale, medici ambulatoriali interni a contratto, medici di medicina dei servizi e medici di emergenza sanitaria territoriale); la restante parte delle ADR (n. 221) sono state segnalate da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al censimento di questi sanitari all'interno del Sistema Edotto, i medici convenzionati (N=6235), rispetto ai medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche (N=7534), evidenziano un tasso di segnalazione ancora inferiore (0.0077 vs 0.036) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse, seppure notevolmente aumentato rispetto allo stesso trimestre 2020 (Tabella 3).

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

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIP.SSN	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
III° Trim 2021	269	113	451
N° Medici	7534	6235	
Tasso per medico	0.036	0.0077	

Dall'analisi delle 380 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, solamente 3 sono riconducibili a farmacisti delle farmacie di comunità e 377 sono riconducibili a farmacisti delle strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti delle



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di farmacovigilanza, il numero di segnalazioni provenienti da questa categoria professionale risulta ancora inadeguato ai fini del raggiungimento del *Gold standard*. Il numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti di comunità risulta più deficitario in considerazione della loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo un tasso di segnalazione pari a 0.002 rispetto al 4.31 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza, sebbene l'emergenza sanitaria ha indotto un incremento delle segnalazioni per entrambe le categorie rispetto al terzo trimestre del 2020.

Tabella 4-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 3° trimestre 2021 suddivise per categoria di farmacista segnalatore e tasso di segnalazione per singola farmacia (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	Segnalazioni da Farmacisti ASL/Ospedalieri/ Farmacovigilanza	Segnalazioni da Farmacisti di Comunità	TOTALE
III° Trim 2021	377	3	380
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	4,318	0.002	

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio che solitamente costituivano la maggioranza (19,1%, N=191), e le schede da vaccinazione eterologa (N=11), emerge un aumentato numero di quelle spontanee nella Regione Puglia da n. 160 nello stesso trimestre del 2020 a n. 799 nel 2021. Nonostante si fosse già registrato un aumento complessivo delle segnalazioni spontanee nel 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, quest'anno l'incremento percentuale è stata pari al +400% (Tabella 5).

Tabella 5- Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 3° trimestre 2021 vs 2020 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T3	2021-T3	Δ%
MEDICO	112	261	133%
FARMACISTA	18	192	966%
PAZIENTE/CITTADINO	15	308	1953%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	14	38	178%
FORZE ARMATE	1	0	/
TOTALE	160	799	400%



Procedendo con un'analisi delle segnalazioni di reazione avversa per 1.000.000 di abitanti in Puglia, rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia, risulta in incremento rispetto alla media nazionale solo per i farmacisti (tabella 6). La categoria dei farmacisti ha registrato un numero di segnalazioni pari a 95 per milione di abitanti *versus* 84 dell'Italia, ovvero un tasso di segnalazioni per milione di abitanti di gran lunga inferiore rispetto al *Gold standard* dell'OMS (300/mil.ab.)

La categoria dei medici, invece, ha registrato un tasso di 67 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia *versus* 286 in Italia con uno scostamento di -219 rispetto alla media nazionale. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (78 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 254 in Italia). Il dato maggiormente preoccupante riguarda la fonte "altro operatore sanitario", che si discosta dalla media nazionale dove il tasso è pari a 9,5 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia *versus* 38 in Italia.

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

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO
N. SEGNALAZIONI PUGLIA	269	380	38	313
N. SEGNALAZIONI ITALIA	16885	4977	2245	14966
TASSO SEGNALAZIONE PUGLIA	67	95	9.5	78
TASSO SEGNALAZIONE ITALIA	286	84	38	254

Alla luce di quanto emerso risulta opportuno implementare ulteriormente programmi divulgativi, formativi ed informativi di sensibilizzazione alla segnalazione indirizzati agli operatori sanitari del SSR. Le segnalazioni registrate in RNF nel terzo trimestre 2021 sono state inoltre analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7). Ogni scheda di segnalazione può riportare più farmaci/vaccini sospetti appartenenti a classi differenti e di conseguenza il numero dei farmaci raggruppati per ATC potrebbe risultare maggiore rispetto al numero di schede totali pervenute.



Analizzando il primo livello ATC, la percentuale maggiore di segnalazioni è quella relativa ai farmaci della classe ATC “**J - Antimicrobici generali per uso sistemico**” con 84,10% (873 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC “**L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**” con il 10,31% (107 segnalazioni), classe ATC “**N -Sistema Nervoso**” con lo 1,16% (12 segnalazioni), la classe ATC “**B – Sangue ed organi emopoietici**” con il 1,06% (11 segnalazioni), la classe ATC “**M – Sistema muscolo-scheletrico**” 0.77% (8 segnalazioni) (Tabella 7).

Tabella 7-Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 3°trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	873	84,10%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	107	10,31%
N - Sistema nervoso	12	1,16%
B - Sangue ed organi emopoietici	11	1,06%
M - Sistema muscolo-scheletrico	8	0.77%
C – Sistema cardiovascolare	6	0.58%
G – Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	6	0.58%
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo	4	0.39%
R – Sistema respiratorio	4	0.39%
H – Preparati ormonali sistemici esclusi ormoni sessuali e insulina	3	0.29%
V – Vari	3	0.29%
D - Dermatologici	1	0.10%
TOTALE	1038	

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” che rappresenta il 84,10% delle segnalazioni con n. 873, possiamo verificare che nel periodo di riferimento sono registrate in RNF segnalazioni appartenenti al sottogruppo J07BX – Vaccini anti Covid 19; esattamente n. 653 ovvero il 63% del totale ed il 75% delle segnalazioni appartenenti alla classe ATC J. Si riscontra che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “J07AH-Vaccini meningococcici” è stato maggiormente coinvolto nelle ADR con 190 casi riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8).



Tabella 8-Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

J – ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CR-Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1
	J01MA-Fluorochinoloni	CIPROFLOXACINA	1
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
J02-Antimicotici per uso sistemico	J02AC-Derivati triazolici	POSACONAZOLO	2
J04-Antimicobatterici	J04AK-Altri farmaci per il trattamento della tubercolosi	ETAMBUTOLO	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AP-Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	1
	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi e nucleotidi	ENTECAVIR	2
J06-Sieri immuni ed immunoglobuline	J06BA-Immunoglobulina umana normle	IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTRAZIONE INTRAVASCOLARE	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	190
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	2
	J07BC-Vaccini epatici	VACCINO EPATITE A	3
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	2
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	2
	J07BH-Vaccini della diarrea da rotavirus	VACCINO ROTAVIRUS	6
	J07BK-Vaccini anti varicella zoster	VACCINO VARICELLA VIVO, ATTENUATO	1
	J07BM-Vaccino anti papillomavirus	VACCINO PAPILOMAVIRUS 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/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	3
	J07BX- Vaccino anti covid 19	VACCINO MRNA COVID 19	543
		VACCINO ADENOVIRUS COVID 19	110
TOTALE			873



Analizzando la classe ATC “L – la classe nella quale ritroviamo maggior numero di segnalazioni è quella “L04 – Immunosoppressori”, fra gli Inibitori del TNF α il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 20 segnalazioni ed Infliximab con 10 segnalazioni (Tabella 9). Per quanto concerne la classe “L04 – inibitori interleuchine” i principi attivi maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati Secukinumab con 6 segnalazioni e per la classe L04AD-Inibitori della calcineurina, la ciclosporina con 16 segnalazioni.

Tabella 9- Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse riguardanti i farmaci della classe “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 3° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC L – FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
L01 - Agenti antineoplastici	L01AA-Analoghi della mostarda azotata	CICLOFOSFAMIDE	1
	L01BC-Analoghi della pirimidina	CITARABINA	2
	L01DB-Antracicline e sostanze correlate	DAUNORUBICINA	2
	L01EA-Inibitori della tirosina chinasi BCR-ABL	IMATINIB	2
	L01ED-Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	CRIZOTINIB	1
	L01EG-Inibitori selettivi del mtor	EVEROLIMUS	1
	L01EL-Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK)	IBRUTINIB	1
	L01XC-Anticorpi monoclonali	NIVOLUMAB	1
		GEMTUZUMAB	2
		PEMBROLIZUMAB	1
	L01XK-Inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP)	OLAPARIB	1
L02- Terapia endocrina	L02BG-Inibitori dell’aromatasi	ANASTRAZOLO	1
L03 - Immunostimolanti	L03AX-Altre citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	1
L04 - Immunosoppressori	L04AA - Immunosoppressori selettivi	APREMILAST	2
		BARICITINIB	1
		MICOFENOLATO MOFETILE	2
		VEDOLIZUMAB	4
	L04AB - Inibitori del TNF α	ADALIMUMAB	20
		ETANERCEPT	8
		GOLIMUMAB	5
		INFLIXIMAB	10



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

	L04AC - Inibitori interleuchine	GUSELKUMAB	1
		IXEKIZUMAB	1
		RISANKIZUMAB	1
		SARILUMAB	1
		SECUKINUMAB	6
		TILDRAKIZUMAB	1
	L04AD-Inibitori della calcineurina	USTEKINUMAB	1
		CICLOSPORINA	16
	L04AX - Altri immunosoppressori	TACROLIMUS	1
		METOTREXATO	5
		DIMETILFUMARATO	4
TOTALE			107

Il principio attivo maggiormente segnalato in Puglia nel terzo trimestre 2021 è il Vaccino mRNA Covid-19, con 543 segnalazioni di cui 136 ritenute gravi; fra queste cui n. 25 sono riferite a 91 segnalazioni derivanti da AEFI vaccino Covid-19 “Moderna” e n. 111 segnalazioni gravi derivano da 452 segnalazioni da Vaccino Covid-19 “Pfizer”. Il numero elevato delle segnalazioni è dovuto alla campagna vaccinale iniziata alla fine del 2020 e ancora in atto. Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato il “Vaccino Men B” oggetto del progetto “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B”, con 190 segnalazioni, delle quali solo una è risultata grave coinvolgendo maggiormente la SOC “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”; tutte le segnalazioni presentano come esito “risoluzione completa. Il terzo principio attivo maggiormente segnalato è stato il “Vaccino adenovirus Covid-19” con 98 segnalazioni di cui n. 37 sono risultate gravi. Il quarto principio attivo maggiormente segnalato è Adalimumab con 20 segnalazioni di cui 2 con criterio di gravità “grave” (Tab.10).



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

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI
VACCINO COVID-19 MRNA	543	136
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	190	3
VACCINO ADENOVIRUS SCIMPANZE' COVID 19	98	37
ADALIMUMAB	20	2
CICLOSPORINA	16	2
VACCINO ADENOVIRUS TIPO 26-Covid-19	12	6
INFLIXIMAB	10	1
ETANERCEPT	8	1
SECUKINUMAB	6	1
VACCINO ROTAVIRUS	6	/
GOLIMUMAB	5	2
METOTREXATO	5	1
DABIGATRAN	4	4
DIMETILFUMARATO	4	/
VEDOLIZUMAB	4	/
ACIDO ACETILSALICILICO	3	1
CANNABIDIOLIO	3	/
OMALIZUMAB	3	/
RISDIPLAM	3	/
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE	3	1
H.INFLUENZAE B	3	1
VACCINO EPATITE A	3	2



**REGIONE
PUGLIA**

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E DELLO
SPORT PER TUTTI**

SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE SANITARIE

SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

In conclusione nel corso del terzo trimestre 2021 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1001 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 285% rispetto allo stesso trimestre del 2020. La maggiore segnalazione è pervenuta dalla categoria professionale dei farmacisti del SSR, dai medici e dalla figura paziente/cittadino. L'aumento delle segnalazioni di reazione avversa ha interessato tutte le Aziende Ospedaliere e Sanitarie Locali, tranne l'IRCCS-Oncologico di Bari.

Il principio attivo maggiormente segnalato è il Vaccino mRNA Covid-19 a causa della campagna vaccinale ancora in corso. Il rapporto dosi somministrate/segnalazioni dimostra, comunque, la sicurezza dei vaccini in quanto le segnalazioni osservate non hanno evidenziato eventi indesiderati che possano modificare la valutazione del rapporto beneficio/rischio per i vaccini e farmaci utilizzati.