



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI
REGISTRATE NELLA REGIONE PUGLIA NEL 1° TRIMESTRE 2020
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del 1° trimestre 2020 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1209 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 568% rispetto allo stesso periodo del 2019 (figura 1).

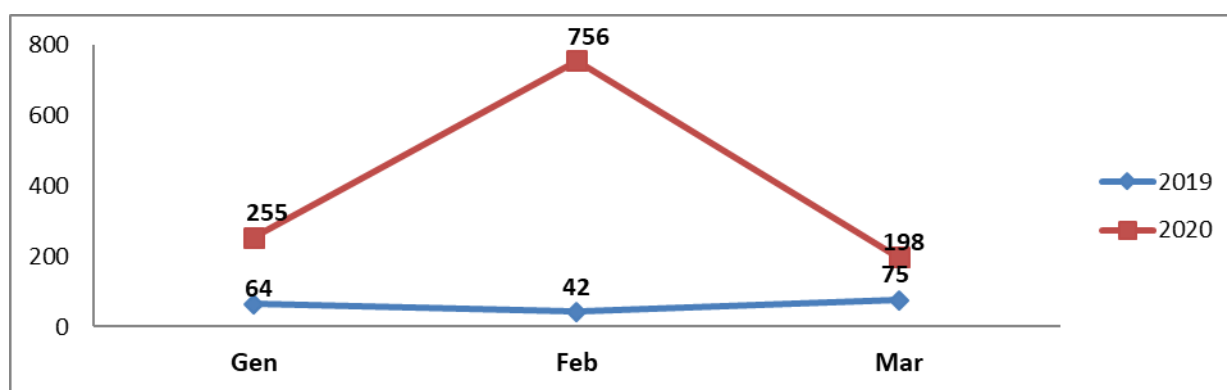


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 1° trimestre 2020 vs 2019 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

L'aumento del numero di segnalazioni ha interessato tutti i centri pugliesi; le Aziende Sanitarie Locali con un aumento medio del 1111% rispetto all'anno precedente (ASL TA 4450%, ASL FG 629%, ASL LE 469%, ASL BA 424%, ASL BR 361%, ASL BT 333%) mentre, le Aziende Ospedaliere e gli IRCCS hanno avuto un incremento medio del 832%, la prima struttura sanitaria è risultata l'AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO-BARI con 479 segnalazioni nel 2020 vs 13 nel 2019 (+3585%), il 93% (N=447) delle segnalazioni si riferiscono a segnalazioni da studio. La seconda struttura è risultata essere "IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI con 12 segnalazioni vs 1 dell'anno precedente (1100%). Anche l'AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - Foggia ha registrato un aumento passando da 5 segnalazioni nel 2019 a 18 nel 2020 (260%, Tabella 1).



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

Struttura sanitaria fonte primaria	2019-T1	2020-T1	Δ%
A.S.L. BA	56	178	218%
A.S.L. BR	9	48	433%
A.S.L. BT	14	73	421%
A.S.L. FG	7	63	800%
A.S.L. LE	54	163	202%
A.S.L. TA	24	66	175%
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO - BARI	17	68	300%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	5	22	340%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	2	3	50%
EUDRAVIGILANCE	25	11	-56%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	0	1	/
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	6	26	333%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	1	4	300%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	2	0	/
TOTALE	222	726	

Analizzando le segnalazioni per qualifica segnalatore nel 1° trimestre 2020, si riscontra un aumento complessivo del 568% rispetto allo stesso periodo del 2019 e questa differenza può essere attribuita a medici e farmacisti, difatti le segnalazioni provenienti da fonte “medico” sono passate da 123 a 605 (+392%) e quelle provenienti da “farmacista” da 4 a 578 (+14350%). Un decremento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti da “paziente/cittadino” passando da 31 a 15 segnalazioni nel 2020 (-52%), e quelle provenienti da “altro operatore sanitario” passando da 23 a 11 segnalazioni (-52%, Tabella 2)

Tabella 2. Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 vs 2019 per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T1	2020-T1	DELTA%
MEDICO	123	605	392%
FARMACISTA	4	578	14350%
PAZIENTE/CITTADINO	31	15	-52%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	23	11	-52%
TOTALE	181	1209	568%

Effettuando un'analisi più dettagliata delle 605 segnalazioni provenienti da medici, per 14 segnalazioni non si può risalire alla tipologia di medico poiché sono segnalazioni inserite direttamente in Eudravigilance e mancano di informazioni dettagliate del segnalatore. Per le restanti 591 segnalazioni si riscontrano 14 segnalazioni provenienti dalla categoria dei 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 proviene da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al 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 (0.0002 vs 0.077) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse (Tabella 3).

Tabella 3 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 suddivise per categoria di medico segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIPENDENTI	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
I Trim 2020	578	13	591
	7534	6235	
Tasso per medico	0.077	0.0002	

Effettuando l'analisi delle 578 segnalazioni di possibili reazioni avverse effettuate da farmacisti, solamente 2 sono riconducibili a farmacisti che prestano servizio nelle farmacie di comunità e 576 sono riconducibili a farmacisti che operano presso le strutture pubbliche del SSR (Tabella 4). Si evidenzia che, escludendo il contributo dei farmacisti operanti nelle ASL/Aziende Ospedaliere/IRCCS a supporto delle attività di FV, 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 0.0016 rispetto al 6.55 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza.



Tabella 4 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 1° trimestre 2020 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
I Trim 2020	576	2	578
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	6.55	0.0016	

Dall'analisi delle sole segnalazioni spontanee, escludendo le segnalazioni da studio che costituiscono la stragrande maggioranza (83%, N=998), emerge uno scarso numero di segnalazioni spontanee nella Regione Puglia (17%, N=211), nonostante si sia registrato un aumento complessivo del 39% nel 2020 rispetto all'anno precedente (Tabella 5).

Tabella 5. Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 1° trimestre 2020 vs 2019 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T1	2020-T1	Δ%
MEDICO	106	155	46%
FARMACISTA	4	33	725%
PAZIENTE/CITTADINO	29	14	-52%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	12	9	-25%
TOTALE	151	211	39%

Effettuando un'analisi delle segnalazioni spontanee in Puglia rispetto al valore nazionale, come rilevabile dai dati riepilogati in Tabella 6, l'apporto di tutte le categorie di segnalatori in Puglia nel primo trimestre, rimane inferiore alla media nazionale (tabella 6). Il dato maggiormente preoccupante riguarda i medici che si discostano largamente dalla media nazionale.



Tabella 6. Stima annuale del tasso di segnalazione spontanea per 1.000.000 di abitanti in Puglia (ISTAT riferito al 2019) vs media nazionale per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO	TOTALE
PUGLIA	154	33	9	21	216
ITALIA	360	39	50	42	491
Δ	-206	-6	-41	-21	-275

Nello specifico, la categoria dei medici ha registrato un tasso di 154 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia versus 360 in Italia con uno scostamento di 206 rispetto alla media nazionale, quella dei farmacisti un tasso di 33 segnalazioni per milione di abitanti versus 39, con uno scostamento di 6 segnalazioni per milione di abitanti rispetto alla media nazionale, mentre per gli altri operatori sanitari il tasso è pari a 9 segnalazioni per milione di abitanti versus 50. Altro dato non in linea con la media nazionale riguarda il tasso di segnalazioni effettuate direttamente da parte dei pazienti/cittadini (21 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia versus 42 in Italia).

Alla luce di quanto emerso risulterebbe opportuno avviare un'azione di sensibilizzazione nei confronti di tutti gli operatori sanitari del SSR.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 1° trimestre 2020 sono state 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 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 (770 farmaci vs 727 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 85.5% (1087 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC **“L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”** con il 9.5% (121 segnalazioni), la classe ATC **“N - Sistema nervoso”** con il 1.7% (21 segnalazioni), **“B - Sangue ed organi emopoietici”** con l'0.9% (12 segnalazioni), la classe ATC **“M - Sistema muscolo-scheletrico”** con lo 0.6% (7 segnalazioni), la classe ATC **“A - Apparato gastrointestinale e metabolismo”** 0.5% (6 segnalazioni), e la classe ATC **“V - Vari”** con lo 0.4% (5 segnalazioni) (Tabella 6).

Tabella 7. Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel
1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	1087	85.5%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	121	9.5%
N - Sistema nervoso	21	1.7%
B - Sangue ed organi emopoietici	12	0.9%
M - Sistema muscolo-scheletrico	7	0.6%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	6	0.5%
V- Vari	5	0.4%
C - Sistema cardiovascolare	4	0.3%
R - Sistema respiratorio	2	0.2%
H - Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	2	0.2%
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	2	0.2%
S-Organi di senso	1	0.1%
D - Dermatologici	1	0.1%
TOTALE	1271	

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” riscontriamo che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “Jo7AH-Vaccini meningococcici” è stato maggiormente coinvolto nelle ADR con 556 casi e il 98%(N=545) delle segnalazioni sono riconducibili al progetto di vaccinovigilanza attiva “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B” (Tabella 8). Le 447 segnalazioni da “Vaccino Influenza Inattivato” appartenente al sottogruppo terapeutico “Jo7BB-Vaccini influenzali”, si riferiscono ad uno studio condotto dall’OER Puglia “Sorveglianza post-marketing vaccino antinfluenzale”.

Il “Vaccino Rotavirus” è risultato il terzo principio attivo maggiormente segnalato con 28 segnalazioni, precisando che in 20 casi, il vaccino è stato segnalato perché co-somministrato con il vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto; le restanti 8 segnalazioni risultano spontanee e classificate come “non gravi”. Le segnalazioni riguardanti il sottogruppo terapeutico “Jo7AL-Vaccini pneumococcici” (VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO” N=12 e VACCINO PNEUMOCOCCICO N=2) sono tutte segnalazioni spontanee e il 64% (N=9) di queste risultano “non grave”, le restanti 5 segnalazioni classificate “gravi”, hanno esito “risoluzione completa” e “miglioramento”.



Tabella 8. Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

J - Antimicrobici generali per uso sistemico		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
J01-Antibatterici per uso sistemico	J01CA-Penicilline ad ampio spettro	AMOXICILLINA	1
	J01CR-Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	AMOXICILLINA/ACIDO CLAVULANICO	1
	J01DD-Cefalosporine di terza generazione	CEFTRIAXONE	1
	J01EE-Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOLO	1
	J01FA-Macrolidi	CLARITROMICINA	1
		AZITROMICINA	1
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1
	J01XX-Altri antibatterici	FOSFOMICINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	ENTECAVIR	1
		TENOFOVIR	1
	J05AP-antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	1
	J05AX-Altri antivirali	LETERMOVIR	1
J06-Sieri immuni e immunoglobuline	J06BA-Immunoglobuline umane normali	IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	1
	J06BB-Immunoglobuline specifiche	IMMUNOGLOBULINA UMANA ANTIEPATITE B	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	556
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	2
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	12
		VACCINO PNEUMOCOCCICO	2
	J07BB-Vaccini influenzali	VACCINO INFLUENZA VIRIONE SPLIT INATTIVATO	1
		VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	447
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	3
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	1
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	28
	J07BK-Vaccini varicellosi	VACCINO VARICELLA VIVO	1
	J07BM-VACCINO PAPILOMAVIRUS	VACCINO PAPILOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18)	2
		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	9
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3
TOTALE			1087

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i farmaci maggiormente segnalati appartengono alle classi “Lo4 - Immunosoppressori” (79 casi) e “Lo1 - Agenti Antineoplastici” (40 casi)”.

Della classe “Lo4 – Immunosoppressori”, gli Inibitori del TNF α , nello specifico, Adalimumab (N=27), Etanercept(N=9), Cetrolizumab(N=4), Golimumab(N=4), Infliximab (N=2), hanno contribuito maggiormente con 46 segnalazioni ed il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 27 segnalazioni di cui solamente 3 classificate come “gravi”. Per quanto concerne l’Etanercept sono state riportate 9 segnalazioni, di cui solo una classificata “grave”, con esito “risoluzione completa” (Tabella 9).

Per quanto concerne la classe “Lo1 - Agenti antineoplastici” i principi attivi maggiormente coinvolti nelle segnalazioni sono stati “TRASTRUZUMAB” con 5 segnalazioni di cui 2 classificate “gravi” e “IBRUTINIB” con 5 segnalazioni di cui 4 classificate “grave” e tutte da studio inserite direttamente in EV.

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 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
Lo1 - Agenti antineoplastici	Lo1BC-Analoghi della pirimidina	CAPECITABINA	4
	Lo1CD-Taxani	DOCETAXEL	1
		PACLITAXEL	1
	Lo1XA-Composti del platino	OXALIPLATINO	1
		CARBOPLATINO	1
	Lo1XC-Anticorpi monoclonali	TRASTRUZUMAB	5
		PERTUZUMAB	2
		DARATUMUMAB	1
		NIVOLUMAB	1
		PANITUMUMAB	1
		PEMBROLIZUMAB	1
		RITUXIMAB	1
	Lo1XE - Inibitori protein chinasi	IBRUTINIB	5
		IMATINIB	4
		LENVATINIB	3
		ABEMACICLIB	1
		CERTINIB	1
		CRIZOTINIB	1
		PALBOCICLIB	1
		PAZOPANIB	1
		RUXOLITINIB	1
	Lo1XX - Altri agenti antineoplastici	ANAGRELIDE	1



		BORTEZOMIB	1
Lo2-Terapia endocrina	Lo2BB-Antiandrogeni	BICALUTAMIDE	1
Lo3 - Immunostimolanti	Lo3AX-Altre citochine e immunomodulatori	GLATIRAMER	1
Lo4 - Immunosoppressori	Lo4AA - Immunosoppressori selettivi	MICOFENOLATO MOFETILE	3
		TOFACITINIB	3
		ABATACEPT	2
		APREMILAST	3
		LEFULOMIDE	1
		VEDOLIZUMAB	1
	Lo4AB - Inibitori del TNFα	ADALIMUMAB	27
		ETANERCEPT	9
		CERTOLIZUMAB	4
		GOLIMUMAB	4
		INFLIXIMAB	2
	Lo4AC - Inibitori interleuchine	USTEKINUMAB	5
		SECUKINUMAB	3
		CANAKINUMAB	1
		IXEKIZUMAB	1
		TOCILIZUMAB	1
	Lo4AD-Inibitori della calcineurina	CICLOSPORINA	4
	Lo4AX - Altri immunosoppressori	METOTREXATO	2
		DIMETILFUMARATO	1
		LENALIDOMIDE	1
		PIRFENIDONE	1
TOTALE			121

Fra i principi attivi maggiormente segnalati in Puglia, nel primo trimestre, al primo posto c'è il Vaccino Meningococco B, con 556 segnalazioni, solo l'1% (N=5) di queste sono gravi, coinvolgendo maggiormente la SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (Tabella 10), tutte le segnalazioni presentano esito "risoluzione completa". Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato il "Vaccino Influenza Inattivato" e si riferiscono ad uno studio condotto dall'OER Puglia "Sorveglianza post-marketing vaccino antinfluenzale", il terzo principio attivo maggiormente segnalato è stato il "vaccino rotavirus" perché co-somministrato con vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B". Il quarto principio attivo maggiormente segnalato con 27 segnalazioni è stato Adalimumab.

I principi attivi maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: clozapina (100%, N=4), ibrutinib (80% N=40), ciclosporina (50% N=2) ed il vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella (50 % N=2), comunque con un numero esiguo di sospette reazioni avverse. Il principio attivo che ha



determinato una percentuale maggiore di reazioni avverse gravi è stata la clozapina, e le 4 segnalazioni gravi hanno coinvolto la SOC “Patologie cardiache”.

Tabella 10. I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 1° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI(%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	556	5(1%)
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	447	1(0.2%)
VACCINO ROTAVIRUS	28	0
ADALIMUMAB	27	3(11%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	12	4(15%)
ETANERCEPT	9	1(11%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	9	2(22%)
IBRUTINIB	5	4(80%)
TRASTUZUMAB	5	2(40%)
USTEKINUMAB	5	0
CAPECITABINA	4	1(25%)
CARBOSSIMALTOSIO FERRICO	4	1(25%)
CERTOLIZUMAB	4	1(25%)
CICLOSPORINA	4	2 (50%)
CLOZAPINA	4	4(100%)
GOLIMUMAB	4	0
IMATINIB	4	1(25%)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	4	2(50%)
APREMILAST	3	0
BOSENTAN	3	0
LENVATINIB	3	3(100)
MICOFENOLATO MOFETILE	3	1(33%)
SECUKINUMAB	3	0
TOFACITINIB	3	0
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	0
VACCINO EPATITE A	3	1(33%)