



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 2° TRIMESTRE 2020
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del 2° trimestre 2020 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 738 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 280% rispetto allo stesso periodo del 2019 (figura 1).

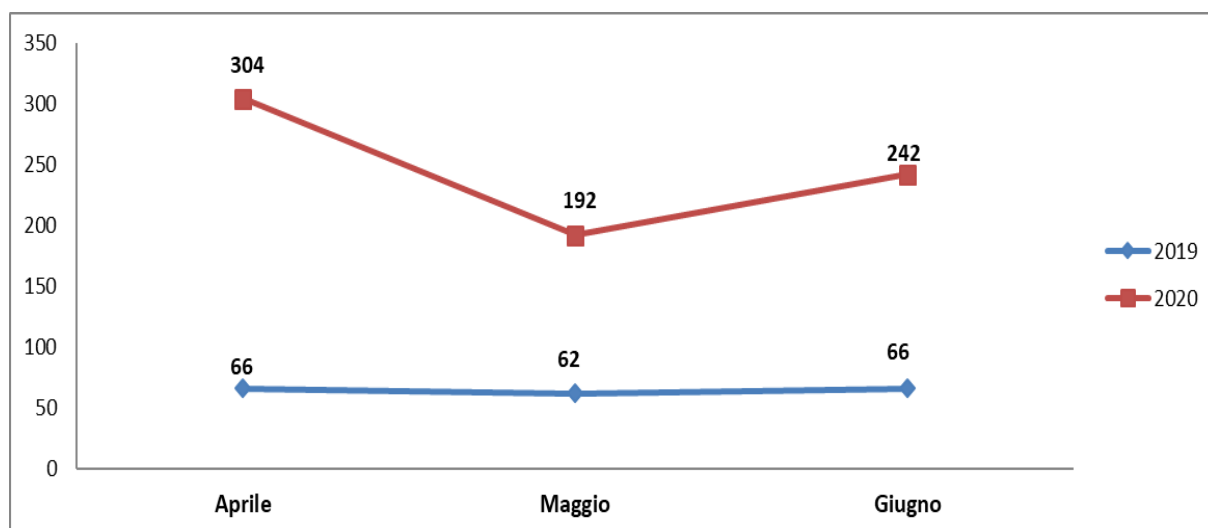


Figura 1- Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 2° trimestre 2020 vs 2019 (fonte dati: fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn.).

L'aumento del numero delle segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ha interessato quasi tutte le Aziende Sanitarie Locali (ASL BR 2192%, ASL FG 1450%, ASL TA 1013%, ASL LE 227%, ASL BA 145%) e l'Azienda Sanitaria con il numero maggiore di segnalazioni è risultata l'ASL BR (N=298).

Tra le aziende ospedaliere e gli IRCCS, solamente l'azienda ospedaliera Policlinico-Bari e l'azienda Ospedaliera OO.RR - Foggia hanno registrato un incremento, rispettivamente del 325% e del 25% e le restanti hanno registrato un decremento con un numero esiguo di segnalazioni (Tabella 1), al primo posto troviamo l'azienda Ospedaliera Policlinico-Bari con 51 segnalazioni.



Tabella 1- Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 vs 2019 suddivise per Struttura Sanitaria (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

Struttura sanitaria fonte primaria	2019-T2	2020-T2	Δ%
A.S.L. BA	20	49	145%
A.S.L. BR	13	298	2192%
A.S.L. BT	48	13	-73%
A.S.L. FG	6	93	1450%
A.S.L. LE	37	121	227%
A.S.L. TA	8	89	1013%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	12	51	325%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	4	5	25%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	7	2	-71%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	3	2	-33%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	12	7	-42%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	0	2	/
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	0	1	/
EUDRAVIGILANCE	24	5	-79%
TOTALE	194	738	280%

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 2° trimestre 2019 rispetto allo stesso periodo del 2019, si è riscontrato una sostanziale incremento delle segnalazioni riferibili alla fonte “farmacista” (1497%) passando da n. 37 segnalazioni nel 2019 a n.591 nel 2020 (Tabella 2). Un lieve incremento si registra per le segnalazioni provenienti dai medici (+14%) passando da n. 112 segnalazioni nel 2019 a n.128 nel 2020. Un decremento, invece, si è registrato per le segnalazioni provenienti dalla fonte “paziente/cittadino” passando da 27 a 14 segnalazioni nel 2020 (-48%), e quelle provenienti dalla fonte “altro operatore sanitario” passando da 16 a 5 segnalazioni (-69%, Tabella 2)



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

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T2	2020-T2	Δ%
FARMACISTA	37	591	1497%
MEDICO	112	128	14%
PAZIENTE/CITTADINO	27	14	-48%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	16	5	-69%
FORZE ARMATE	2	0	-100%
TOTALE	194	738	280%

Da un'analisi dettagliata delle 128 segnalazioni effettuate da medici, per 4 non si può risalire alla qualifica come medico poiché si tratta di segnalazioni inserite direttamente in Eudravigilance e mancano di informazioni dettagliate sul segnalatore. Per le restanti 124 si riscontrano 14 segnalazioni di 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 sono state segnalate da medici specialisti dipendenti delle strutture sanitarie pubbliche della Regione Puglia (ASL, aziende ospedaliere, IRCCS pubblici). In base al censimento dei 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 di gran lunga inferiore (0.001 vs 0.015) 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 2° trimestre 2020 suddivise per qualifica di Medico segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIPENDENTI	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
Il Trim 2020	116	8	124
	7534	6235	
Tasso per medico	0.015	0.001	

Dall'analisi delle 591 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, solamente 3 sono riconducibili a farmacisti delle farmacie di comunità e 588 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 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 0.0024 rispetto al 6.68 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza.

Tabella 4-Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 2° 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
II Trim 2020	588	3	591
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	6.68	0.0024	

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio che costituiscono la maggioranza (68%, N=504), emerge uno scarso numero di quelle spontanee nella Regione Puglia (32%, N=234), nonostante si sia registrato un aumento complessivo (+24%) delle segnalazioni spontanee nel 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente passando da 189 segnalazioni a 234. (Tabella 5).

Tabella 5- Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 2° trimestre 2020 vs 2019 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2019-T2	2020-T2	Δ%
MEDICO	111	115	4%
FARMACISTA	37	100	170%
PAZIENTE/CITTADINO	27	14	-48%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	12	5	-58%
forze armate	2	0	-100%
TOTALE	189	234	24%

Procedendo con un'analisi delle 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



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

segnalatori in Puglia, fatta eccezione per i farmacisti nel secondo trimestre, rimane inferiore alla media nazionale (tabella 6). Infatti quest'ultima categoria professionale ha registrato 99 segnalazioni per milione di abitanti *versus* 31 dell'Italia, ovvero un tasso superiore rispetto alla media nazionale di 69 segnalazioni per milione di abitanti.

La categoria dei medici, invece, ha registrato un tasso di 29 segnalazioni spontanee per milione di abitanti in Puglia *versus* 55 in Italia con uno scostamento di -27 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 (21 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 42 in Italia). Il dato maggiormente preoccupante riguarda la fonte "altro operatore sanitario" che si discostano dalla media nazionale di 28 segnalazioni dove il tasso è pari a 5 segnalazioni per milione di abitanti *versus* 33.

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.)

	MEDICO	FARMACISTA	ALTRO OPERATORE SANITARIO	PAZIENTE/CITTADINO
PUGLIA	29	99	5	14
ITALIA	55	31	33	16
Δ	-27	69	-28	-2

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 2° 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 (794 farmaci sospetti vs 738 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 80.1% (636 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC "**L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**" con il 15.0% (120 segnalazioni), la classe ATC "**M - Sistema muscolo-scheletrico**" con il 1.0% (8 segnalazioni), "**N – sistema nervoso**" con l'0.8% (6 segnalazioni), la classe ATC "**B - Sangue ed organi emopoietici**" con lo 0.8% (6 segnalazioni), la classe ATC "**A - Apparato gastrointestinale e metabolismo**" 0.5% (4 segnalazioni) (Tabella 6).



**Tabella 7-Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 2°trimestre 2020
(fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)**

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	636	80.1%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	120	15.0%
M - Sistema muscolo-scheletrico	8	1.0%
N - Sistema nervoso	6	0.8%
B - Sangue ed organi emopoietici	6	0.8%
C - Sistema cardiovascolare	5	0.6%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	4	0.5%
V- Vari	2	0.3%
R - Sistema respiratorio	2	0.3%
G - Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	2	0.3%
S-Organ di senso	1	0.1%
D - Dermatologici	1	0.1%
P-Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0.1%
TOTALE	794	

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 569 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).

Il “Vaccino Rotavirus” è risultato il secondo principio attivo maggiormente segnalato con 33 segnalazioni, precisando che nel 85% (n.28 casi), il vaccino è stato inserito poiché co-somministrato con il vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto; le restanti 5 segnalazioni risultano spontanee e classificate come “non gravi” e solamente una è stata classificata “grave” con esito “risoluzione completa”. Il terzo principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni di sospette ADR; ha riguardato il VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO n.5) sono tutte segnalazioni spontanee e il 60% (N=3) di queste risultano essere “non grave”, le restanti 2 segnalazioni classificate “gravi”, hanno entrambe riportato come esito “risoluzione completa”.



Tabella 8-Distribuzione dei farmaci sospetti della classe “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” per sottogruppo terapeutico e per principio attivo nel 2° trimestre 2020 (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	
	J01FA-Macrolidi	AZITROMICINA	1	
	J01MA-Fluorochinoloni	LEVOFLOXACINA	1	
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AB-Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa	ENTECAVIR	1	
	J05AF-Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi	TENOFOVIR	2	
	J05AP--antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	ELBASVIR/GRAZOPREVR	1	
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	569	
		VACCINO MENINGOCOCCICO GRUPPO A, C, W135, Y, CONIUGATO CON TOSSOIDE TETANICO	1	
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3	
		VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	1	
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	7	
	J07BC-Vaccini epatitici	VACCINO EPATITE A	1	
		VACCINO EPATITE B DA DNA RICOMBINANTE	1	
	J07BD-Vaccini morbillo	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	1	
		VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	2	
	J07BH-Vaccini della diarrea da rota virus	VACCINO ROTAVIRUS	33	
	J07BM-VACCINO PAPILLOMAVIRUS	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	2	
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOPHILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	5	
		VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	
	TOTALE			636

Analizzando la classe ATC “L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, i maggiormente segnalati appartengono alle classi “L04AB - Inibitori del TNFα” e nello specifico, Adalimumab (N=22), Etanercept (N=15), Infliximab (N=10), Golimumab(N=2), hanno contribuito maggiormente con 49 segnalazioni. Il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 22 segnalazioni di cui solamente 7 classificate come “gravi”. Per quanto concerne l’Etanercept sono state riportate 15 segnalazioni, di cui 14 classificate “non grave” e solamente una classificata “grave-altra condizione clinicamente rilevante” comunque con esito “miglioramento” (Tabella 9).

Per quanto concerne la classe “L04AA - Immunosoppressori selettivi” il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato “Alemtuzumab” con 10 segnalazioni di cui 4 classificate “grave-



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

altra condizione clinicamente rilevante”, 2 hanno esito “risoluzione completa”, 1 esito “non ancora guarito” e per una segnalazione l’esito è “non disponibile”.

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 2° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
L01 - Agenti antineoplastici	L01CD-Taxani	PACLITAXEL	8
		TRASTRUZUMAB	2
	L01XC-Anticorpi monoclonali	PERTUZUMAB	1
		INOTUZUMAB OZOGAMICIN	1
		PEMBROLIZUMAB	1
		OBINUTUZUMAB	1
	L01XE - Inibitori protein chinasi	BOSUTINIB	2
		DABRAFENIB	2
		PONATINIB	2
		TRAMETINIB	2
		AFATINIB	1
		CRIZOTINIB	1
		DASATINIB	1
		IBRUTINIB	1
		IMATINIB	1
		OSIMERTINIB	1
		PALBOCICLIB	1
		SUNITINIB	1
	L01XX - Altri agenti antineoplastici	IRINOTECAN	1
L04 - Immunosoppressori	L04AA - Immunosoppressori selettivi	ALEMTUZUMAB	10
		FINGOLIMOD	4
		ABATACEPT	3
		MICOFENOLATO MOFETILE	2
		NATALIZUMAB	2
		APREMILAST	1
		MICOFENOLATO SODICO	1
		TERIFLUNOMIDE	1
		TOFACITINIB	1
	L04AB - Inibitori del TNFα	ADALIMUMAB	22
		ETANERCEPT	15
		INFLIXIMAB	10
		GOLIMUMAB	2
	L04AC - Inibitori interleuchine	SARILUMAB	6
		GUSELKUMAB	2
		USTEKINUMAB	2
	L04AX - Altri immunosoppressori	METOTREXATO	1
		LENALIDOMIDE	1
		DIMETILFUMARATO	1
		AZATIOPRINA	1
		PIRFENIDONE	1
TOTALE			120



SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO

Fra i farmaci/vaccini oggetto di segnalazione di sospetta reazione avversa in Puglia, nel secondo trimestre, al primo posto c'è il Vaccino Meningococco B, con 569 segnalazioni, solo l' 1.2% (N=7) di queste sono gravi, (Tabella 10) coinvolgendo maggiormente la SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", di queste segnalazioni gravi, 7 presentano esito "risoluzione completa" e 1 "miglioramento". Il secondo principio attivo è stato il "vaccino rotavirus" poichè co-somministrato con vaccino Meningococco B oggetto del sopracitato progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B". Il terzo principio attivo con 22 segnalazioni è stato Adalimumab.

I principi farmaci/vaccini maggiormente associati a reazioni avverse gravi, invece, sono stati: Figolimod (100%, N=4), e dabrafenib (100% N=2), comunque con un numero molto esiguo di sospette reazioni avverse.

Tabella 10- I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 2° trimestre 2020 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° GRAVI(%)
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	569	7(1,2%)
VACCINO ROTAVIRUS	33	1(3%)
ADALIMUMAB	22	7(32%)
ETANERCEPT	15	1(7%)
ALEMTUZUMAB	10	4(40%)
INFLIXIMAB	10	3(30%)
PACLITAXEL	8	1(13%)
VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	7	3(43%)
SARILUMAB	6	3(50%)
VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	5	2(40%)
ALLOPURINOLO	4	1(25%)
FINGOLIMOD	4	4(100%)
ABATACEPT	3	1(33%)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/POLIOMELITE/TETANO	3	0(0%)
VACCINO DIFTERITE/PERTOSSE/TETANO	3	1(30%)
BOSUTINIB	2	1(50%)
DABRAFENIB	2	2(100%)
GOLIMUMAB	2	1(50%)
GUSELKUMAB	2	1(50%)
MICOFENOLATO MOFETILE	2	0(0%)
NATALIZUMAB	2	1(50%)
PONATINIB	2	1(50%)
TENOFOVIR	2	0(0%)
TRAMETINIB	2	2(100%)
TRASTUZUMAB	2	0(0%)
USTEKINUMAB	2	0(0%)
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA	2	0(0%)
VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	2	1(50%)