



**REPORT SULLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI E VACCINI REGISTRATE
NELLA REGIONE PUGLIA NEL 4° TRIMESTRE 2021
(Elaborazione dati a cura del CRFV della Regione Puglia)**

Nel corso del 4° trimestre 2021 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1000 segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, con un aumento del 236% rispetto allo stesso periodo del 2020 (n. 298) (figura 1).

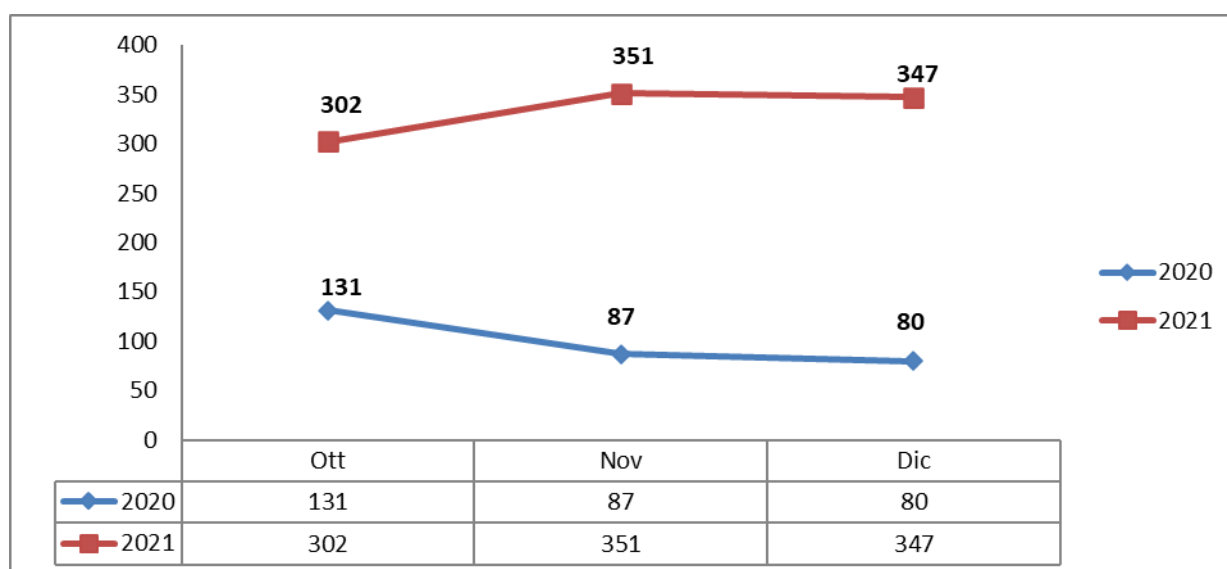


Figura 1 - Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Puglia nel 4° trimestre 2021 vs 2020
(fonte dati: fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

L'aumento del numero delle segnalazioni rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente ha interessato quasi tutte le Aziende Sanitarie Locali in particolare la ASL FG con il 2767%, la ASL BT con il 908% e la ASL BA con il 731%; infatti, si è registrato per quasi tutte le strutture un incremento, come per la ASL FG passando da 3 segnalazioni nel quarto trimestre del 2020 a 86 nel 4°trimestre 2021, la ASL BT da 13 a 131 segnalazioni, la ASL TA da 30 a 117 segnalazioni e la ASL BA da 32 a 266 segnalazioni, come risulta dal confronto degli stessi trimestri; mentre si è registrato un decremento per l'IRCCS-Oncologico di Bari e l'Ospedale "Casa sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (Tabella 1)

**Tabella 1 - Confronto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite in RNF nel 4° trimestre 2021 vs 2020 suddivise per Struttura Sanitaria (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)**

Struttura sanitaria fonte primaria	T4-2020	T4-2021	Delta %
A.S.L. BA	32	266	731%
A.S.L. BR	15	76	406%
A.S.L. BT	13	131	908%
A.S.L. FG	3	86	2767%
A.S.L. LE	120	193	61%
A.S.L. TA	30	117	290%
AZIENDA OSPEDALE POLICLINICO - BARI	28	58	107%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	5	15	200%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	6	2	-67%
CENTRO REGIONALE PUGLIA	19	24	26%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	6	12	100%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	16	11	-31%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	4	9	125%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G. PANICO	1	1	/
TOTALE	298	1000	236%

Per quanto concerne la tipologia di segnalatore, nel 4° trimestre 2021 rispetto allo stesso periodo del 2020, si è riscontrato un sostanziale incremento delle segnalazioni riferibili alla fonte “farmacista” (+270%) passando da n. 126 segnalazioni nel 2020 a n. 467 nel 2021; un incremento si registra anche per le segnalazioni provenienti dai medici (+64%) passando da n. 145 segnalazioni nel 2020 a n. 238 nel 2021. Un notevole incremento si è registrato per le segnalazioni provenienti dalla fonte “paziente/cittadino” passando da 15 a 267 segnalazioni nel 2021 (+1680%) e per quelle provenienti dalla fonte “altro operatore sanitario” passando da 11 a 26 segnalazioni (+136%) (Tabella 2).



Tabella 2 - Confronto delle segnalazioni inserite in RNF nel 4° trimestre 2021 vs 2020 per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T4	2021-T4	Δ%
FARMACISTA	126	467	270%
MEDICO	145	238	64%
PAZIENTE/CITTADINO	15	267	1680%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	11	26	136%
FORZE ARMATE	1	0	
AVVOCATO	/	2	
TOTALE	298	1000	236%

Dall'analisi dettagliata delle 238 segnalazioni effettuate da medici, n. 11 sono state inserite direttamente in EudraVigilance e 39 segnalazioni provengono 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. 188) 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 molto basso (0.0062 vs 0.025) dimostrando la necessità di sensibilizzare ulteriormente questa categoria professionale alla segnalazione di sospette reazioni avverse, nonostante si sia registrato un aumento delle segnalazioni rispetto allo stesso trimestre 2020 (Tabella 3).

Tabella 3 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF nel 4° trimestre 2021 suddivise per qualifica di Medico segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

	SEGNALAZIONI DA MEDICI DIP.SSN	SEGNALAZIONI DA MEDICI CONVENZIONATI	TOTALE
IV° Trim 2021	188	39	238
Medici	7534	6235	
Tasso per medico	0.025	0.0062	



Dall'analisi delle 467 segnalazioni di possibili reazioni avverse inserite da farmacisti, 4 sono state inserite direttamente in EudraVigilance, solo 8 sono riconducibili a farmacisti operanti nelle farmacie di comunità mentre 455 sono ascrivibili 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 irrilevante in considerazione della loro presenza capillare sul territorio regionale rispetto alle farmacie di struttura SSR (1245 versus 88, Tabella 4) raggiungendo, infatti, un tasso di segnalazione pari a 0.006 rispetto al 5,17 dei Farmacisti Territoriali/Ospedalieri/Farmacovigilanza, sebbene l'emergenza sanitaria abbia indotto un incremento delle segnalazioni per entrambe le categorie rispetto al 4° trimestre del 2020.

Tabella 4 - Numero segnalazioni (ADR/AEFI) inserite in RNF in Puglia nel 4° 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
IV° Trim 2021	455	8	467
N° Farmacie	88	1245	
Tasso per singola farmacia	5,17	0.006	

Per le sole segnalazioni spontanee analizzate per fonte, escludendo le segnalazioni provenienti da studio, che solitamente costituivano la maggioranza (41%, N=411), emerge un aumentato numero di quelle spontanee nella Regione Puglia da n. 172 nello stesso trimestre del 2020 a n. 589 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 stato pari al +242% (Tabella 5)

Tabella 5 - Confronto delle segnalazioni spontanee inserite in RNF nel 4° trimestre 2021 vs 2020 analizzata per qualifica segnalatore (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

QUALIFICA SEGNALATORE	2020-T4	2021-T4	Δ%
MEDICO	138	237	72%
FARMACISTA	13	81	523%
PAZIENTE/CITTADINO	15	245	1533%
ALTRO OPERATORE SANITARIO	5	24	380%
AVVOCATO	1	2	/
TOTALE	172	589	242%



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 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 117 segnalazioni per milione di abitanti *versus* 90 dell'Italia, ovvero un tasso di segnalazione, per milione di abitanti, superiore alla media nazionale, ma ancora inferiore rispetto al *Gold standard* dell'OMS (300/mil.ab.)

La categoria dei medici, invece, ha registrato un tasso di 60 segnalazioni spontanee per milione di abitanti in Puglia *versus* 219 in Italia, con uno scostamento di -159 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 (67 segnalazioni/milione di abitanti in Puglia *versus* 164 in Italia). Il dato maggiormente preoccupante riguarda la fonte "altro operatore sanitario", che si discosta dalla media nazionale dove il tasso è pari a 6,5 segnalazioni per milione di abitanti in Puglia *versus* 45 in Italia.

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
N. SEGNALAZIONI PUGLIA	238	467	26	267
N. SEGNALAZIONI ITALIA	12927	5325	2664	9660
TASSO SEGNALAZIONE PUGLIA	60	117	6.5	67
TASSO SEGNALAZIONE ITALIA	219	90	45	164

Alla luce di quanto emerso risulta opportuno implementare ulteriormente programmi divulgativi, formativi ed informativi di sensibilizzazione alla segnalazione indirizzati a questa categoria professionale sanitaria.

Le segnalazioni registrate in RNF nel 4° trimestre 2021 sono state, inoltre, analizzate dal CRFV della Regione Puglia in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto (Tabella 7).

Occorre precisare che ogni scheda di segnalazione può riportare di fatto, 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 82,52% (850 segnalazioni). Seguono in ordine decrescente la classe ATC "**L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori**" con il 12,23% (126 segnalazioni), la classe ATC "**N - Sistema Nervoso**" con il 2,04% (21 segnalazioni), la classe ATC "**B -**



Sangue ed organi emopoietici con lo 0,78% (8 segnalazioni), la classe ATC “M – Sistema muscolo-scheletrico e la classe “R-Sistema respiratorio” con il 0,39% (4 segnalazioni) (Tabella 7).

Tabella 7 - Distribuzione per classe ATC dei farmaci sospetti coinvolti nelle segnalazioni inserite in RNF nel 4° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC	FARMACI SOSPETTI	%
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	850	82.52%
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	126	12.23%
N - Sistema nervoso	21	2.04%
B - Sangue ed organi emopoietici	8	0.78%
M - Sistema muscolo-scheletrico	4	0,39%
R – Sistema respiratorio	4	0.39%
C – Sistema cardiovascolare	3	0.29%
D - Dermatologici	3	0.29%
V – Vari	3	0.29%
G – Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	2	0.19%
H – Preparati ormonali sistemici esclusi ormoni sessuali e insulina	2	0.19%
S - Organi di senso	2	0.19%
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo	1	0.10%
P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	1	0.10%
TOTALE	1030	

Analizzando la classe ATC “J - Antimicrobici generali per uso sistemico” che rappresenta l’85,52% delle segnalazioni con n. 850, si evidenzia che nel periodo di riferimento, sono state registrate in RNF n. 448 segnalazioni appartenenti al sottogruppo J07BX – Vaccini anti Covid 19 pari al 45% del totale ed al 53% delle segnalazioni appartenenti alla classe ATC J.

Si precisa che il principio attivo “VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE” appartenente al sottogruppo terapeutico “J07AH-Vaccini meningococcici” è stato maggiormente coinvolto nelle ADR con 326 casi grazie 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 4° 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
	J01DD-Cefalosporine di terza generazione	CEFDITOREN	1
	J01XE-Derivati nitrofuranici	NITROFURANTOINA	1
J05-Antivirali per uso sistemico	J05AB-Nucleosidi e nucleotidi, esclusi inibitori transcriptasi inversa	BRIVUDINA	1
	J05AP-Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR	1
J07- Vaccini	J07AH-Vaccini meningococcici	VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	326
	J07AJ-Vaccini pertossici	VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	25
	J07AL-Vaccini pneumococcici	VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO CONIUGATO 13VALENTE ADSORBITO	2
	J07BB-Vaccini influenzali	VACCINO INFLUENZALE INATTIVATO	31
		VACCINO INFLUENZALE, VIVO ATTENUATO	1
	J07BC-Vaccini epatici	VACCINO EPATITE A	1
	J07BD-Vaccini morbilloso	VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	3
	J07BH-Vaccini della diarrea da rotavirus	VACCINO ROTAVIRUS	5
	J07BM-Vaccino contro il papillomavirus	VACCINO PAPILLOMAVIRUS UMANO (TIPI UMANI 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	1
	J07BX- Vaccino anti covid 19	VACCINO MRNA COVID 19	418
		VACCINO ADENOVIRUS COVID 19	30
	J07CA-Vaccini batterici e virali in associazione	VACCINO DIFTERITE/EPATITE B RICOMBINANTE/HAEMOFILUS INFLUENZAE B CONIUGATO E ADIUVATO/PERTOSSE ACELLULARE/POLIOMELITE INATTIVATO/TETANO	2
TOTALE			850



Analizzando la classe ATC “L – Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori”, la classe nella quale ritroviamo maggior numero di segnalazioni è quella dei “L04 – Immunosoppressori”. Fra gli Inibitori del TNF α il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Adalimumab con 35 segnalazioni, a seguire Etarnecept con 11 segnalazioni ed Infliximab con 8 segnalazioni (Tabella 9). Per quanto concerne la classe “L01BC - Analoghi della pirimidina” il principio attivo maggiormente coinvolto nelle segnalazioni è stato Gemcitabina con 6 segnalazioni, per la classe “L01XC - Anticorpi monoclonali” il principio attivo “Pembrolizumab” con 4 segnalazioni, mentre per la classe “L04AD - Inibitori della calcineurina”, la ciclosporina con 9 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 4° trimestre 2021 (fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn)

ATC L – FARMACI ANTINEOPLASTICI ED IMMUNOMODULATORI		PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI
L01 - Agenti antineoplastici	L01BC-Analoghi della pirimidina	CAPECITABINA	1
		FLUORURACILE	1
		GEMCITABINA	6
	L01CD-Taxani	PACLITAXEL	1
	L01EB-Inibitore dei recettori per il fattore di crescita epidermico (EGFR)	OSIMERTINIB	1
	L01EC-I inibitori della serina–treonina chinasi B-Raf (BRAF)	DABRAFENIB	1
	L01EE-inibitori della proteina chinasi mitogeno attivata (MEK)	TRAMETINIB	1
	L01EF-Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	RIBOCICLIB	2
	L01EG-Inibitori selettivi del mtor	EVEROLIMUS	1
	L01EK- inibitore dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR)	AXITINIB	2
	L01EX-Altri inibitori della proteina chinasi	CABOZANTINIB	1
	L01XA-Composti del platino	CARBOPLATINO	1
		CISPLATINO	1
	L01XC-Anticorpi monoclonali	OXALIPLATINO	2
		BAMLANIVIMAB	2
		DURVALUMAB	1
		ETESEVIMAB	2
		PEMBROLIZUMAB	4
L02- Terapia endocrina	L02AE- Analoghi dell’ormone liberatore delle gonadotropine	LEUPRORELINA ACETATO	1
L03 - Immunostimolanti	L03AX-Altri immunomodulatori	GLATIRAMER ACETATO	1
	L03AB-Interferoni	INTERFERONE BETA-1a	1



L04 - Immunosoppressori	L04AA - Immunosoppressori selettivi	BARICITINIB	1
		MICOFENOLATO MOFETILE	3
		NATALIZUMAB	1
		TOFACITINIB	1
		UPADACITINIB	2
		VEDOLIZUMAB	2
	L04AB - inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα)	ADALIMUMAB	35
		CERTOLIZUMAB PEGOL	2
		ETANERCEPT	11
		GOLIMUMAB	2
		INFLIXIMAB	8
	L04AC - Inibitori dell'interleuchina	IXEKIZUMAB	3
		RISANKIZUMAB	1
		SARILUMAB	1
		SECUKINUMAB	3
		TOCILIZUMAB	1
		USTEKINUMAB	3
L04AD-Inibitori della calcineurina	CICLOSPORINA	9	
L04AX - Altri immunosoppressori	METOTREXATO	2	
	PIRFENIDONE	1	
TOTALE			126

La Tabella 10 riassume i principi attivi per i quali si sono registrate più segnalazioni nel quarto trimestre 2021: al primo posto vi è il Vaccino mRNA Covid-19 con 418 segnalazioni totali di cui 122 ritenute gravi; in merito alle gravi n. 23 su 87 segnalazioni totali derivano da AEFI da vaccino Covid-19 “Moderna” e n. 99 su 331 segnalazioni totali derivano da AEFI da Vaccino Covid-19 “Pfizer”; il numero elevato delle segnalazioni è dovuto alla campagna vaccinale iniziata alla fine del 2020 ed ancora in atto. Il secondo principio attivo maggiormente segnalato è stato il “Vaccino Men B” oggetto, come già detto precedentemente, del progetto “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B”, con 326 segnalazioni, delle quali 6 sono risultate gravi 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 “Adalimumab” con 35 segnalazioni di cui 2 con criterio di gravità “grave”. (Tab.10)

Tabella 10. I principi attivi con almeno 3 segnalazioni nel 4° trimestre 2021 (fonte dati: RNF – Vigisegn)

Sezione

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



PRINCIPIO ATTIVO	N° CASI	N° Gravi
VACCINO COVID-19 MRNA (Pfizer)	331	99
VACCINO MENINGOCOCCO B, MULTICOMPONENTE	326	6
VACCINO COVID-19 MRNA (Moderna)	87	23
ADALIMUMAB	35	2
VACCINO ADENOVIRUS SCIMPANZE'COVID 19	27	16
VACCINO DIFTERITE ADSORBITO/PERTOSSE ADSORBITO/TETANO ADSORBITO	25	1
VACCINO INFLUENZA INATTIVATO	31	6
ETANERCEPT	11	3
CLOZAPINA	11	5
CICLOSPORINA	9	1
INFLIXIMAB	8	2
DABIGATRAN	7	7
METILFENIDATO	6	/
GEMCITABINA	6	6
VACCINO ROTAVIRUS	5	/
PEMBROLIZUMAB	4	1
VACCINO MORBILLO/PAROTITE/ROSOLIA/VARICELLA	3	1
VACCINO ADENOVIRUS TIPO 26 COVID 19	3	1
USTEKINUMAB	3	/
SECUKINUMAB	3	/



In conclusione, nel corso del 4°trimestre 2021 nella Regione Puglia sono state registrate sul portale *web-based* AIFA della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) n. 1000 segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini, registrando un aumento del 236% rispetto allo stesso trimestre del 2020.

La maggior parte delle segnalazioni è pervenuta dalla categoria professionale dei farmacisti del SSR, dai medici e dalla figura paziente/cittadino, mentre ancora troppo esiguo risulta il numero di segnalazioni provenienti dai farmacisti delle farmacie di comunità.

L'aumento delle segnalazioni di reazione avversa ha interessato tutte le Aziende Ospedaliere e Sanitarie Locali, in particolare la ASL FG, la ASL BT e la ASL BA, mentre presentano un decremento l'IRCCS Oncologico di Bari e l'Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG).

Il principio attivo maggiormente segnalato è stato il Vaccino mRNA Covid-19 a causa della campagna vaccinale ancora in corso. Tuttavia occorre precisare che il rapporto dosi somministrate/segnalazioni dimostra, ancora una volta, la sicurezza dei vaccini, infatti le segnalazioni osservate non hanno evidenziato eventi avversi tali da modificare la valutazione del rapporto beneficio/rischio per i vaccini e per i farmaci utilizzati.