

**REGIONE
PUGLIA**

REPORT DI FARMACOVIGILANZA NELL'ANNO 2017

A cura del
Centro Regionale di Farmacovigilanza
della Regione Puglia

La stesura del presente rapporto è stata curata da:

Sharon Natasha COX (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

Agnese PEZZELLA (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

Stella SAPONARO (Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Puglia)

SERVIZIO POLITICHE DEL FARMACO – DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE E DELLO SPORT PER TUTTI

Dirigente: Dott. Paolo STELLA

Responsabile Farmacovigilanza Regione Puglia: Dott.ssa Maria Cristina CARBONARA

Responsabili locali di farmacovigilanza:

Padovano Margherita, AOUC Policlinico di Bari

Serinelli Adriana, ASL BA

Martina Cortelletti, EE “F. Miulli” (BA)

Trisolini Pietro, IRCCS “S. De Bellis” (BA)

Girone Regina, I.C.S. “S. Maugeri” (BA)

Calabrò Concetta, IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”

Marinò Vincenzo, ASL BR ; Santoro Michela, ASL BR

Trabacca Antonio, IRCCS “E. Medea” (BR)

Rizzi Francesca Vittoria, ASL BT

Rossanna Stea, AOU “Ospedali Riuniti di Foggia

Rendine Maria Pia, ASL FG

Massetani Anna, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza (FG)

Montinari Caterina, ASL LE

Antonietta Giuseppa Ferraro, EE “G. Panico” (LE)

Ferri Emanuele Umberto, ASL TA

Nella presente relazione vengono illustrati i dati relativi alle segnalazioni spontanee delle sospette reazioni avverse a farmaci, indicate con la sigla ADR, effettuate in Regione Puglia nell'anno 2017. L'analisi è stata condotta su dati estratti dalla piattaforma Vigisegn (aggiornata al 01/05/2018), per data di inserimento della segnalazione nella Rete Nazionale di farmacovigilanza (RNF) a partire dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017.

Nel corso dell'anno sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ed inviate al Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) per l'opportuno controllo e codifica **1393** schede di sospette ADR. 368 segnalazioni, pari al 26.42% del totale, riguardano reazioni gravi. Il tasso di segnalazione è pari a 343 per milione di abitanti.

Il Gold Standard rappresentativo di un efficiente sistema di farmacovigilanza, definito dall'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) con 300 segnalazioni per milioni di abitanti, nella Regione Puglia è stato raggiunto.

Popolazione: **4.063.888 (fonte ISTAT 2017)**

N° schede pervenute: **1393**

Tasso di segnalazione: **343** segnalazioni/milione di ab.

Schede con reazioni gravi: **368 (26%)**

L'andamento del numero assoluto e del tasso di segnalazione delle ADR, estrapolati dalla RNF (schede inserite per anno), nel periodo 2007-2017, sono illustrati nel seguente grafico:

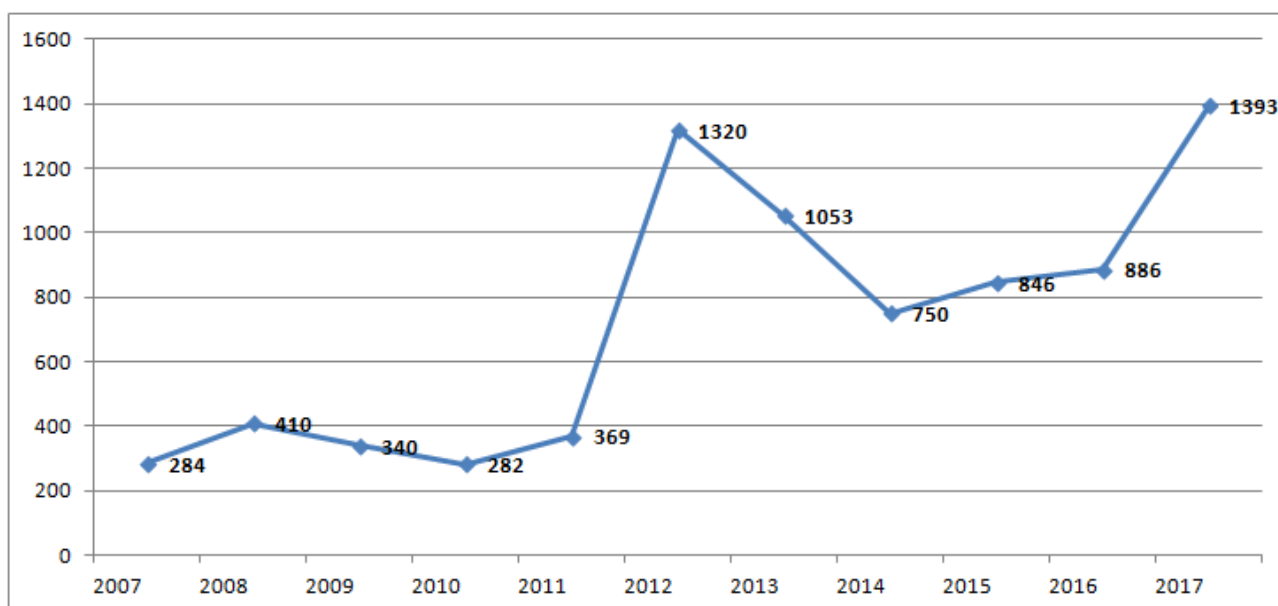


Figura 1. Andamento temporale del numero di segnalazioni anno (2007-2017) – fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Come si può notare nella Figura 1 il maggior numero di segnalazioni è quello riscontrato negli anni 2012 e 2017, periodo in cui sono stati avviati i progetti di farmacovigilanza attiva.

Segnalazione per sesso in Puglia – anno 2017

L'analisi delle segnalazioni per sesso evidenzia la prevalenza di reazioni relative a soggetti di sesso femminile (747 schede) rispetto a quelle riguardanti i pazienti maschi (603 schede), per le restanti 43 schede l'operatore non ha indicato il sesso del soggetto coinvolto nell'ADR.

Questi dati sono sovrapponibili a quanto si verifica sull'intero territorio nazionale: 27.488 segnalazioni per le pazienti di sesso femminile verso 21.679 per i pazienti di sesso maschile nel 2017. Le cause di tale fenomeno potrebbero essere diverse, sia di tipo fisiologico, quali i cicli ormonali, la gravidanza e la menopausa con tutte le problematiche ad esse correlate, sia di tipo socio-ambientale, come la maggiore compliance alla terapia da parte delle donne ed anche il ruolo di care-giver che esse rivestono nell'ambito familiare.

La maggior incidenza delle ADR potrebbe essere legata anche al fatto che le donne assumono farmaci alle dosi normalmente determinate sulla base di sperimentazioni cliniche condotte prevalentemente in soggetti di sesso maschile e senza tener conto delle importate differenze farmacocinetiche rilevabili nel sesso femminile.

Segnalazione per fonte in Puglia – anno 2017

Nel grafico sottostante viene illustrata la provenienza delle schede in base alla tipologia del segnalatore confrontando anche con lo stesso dato del 2016:

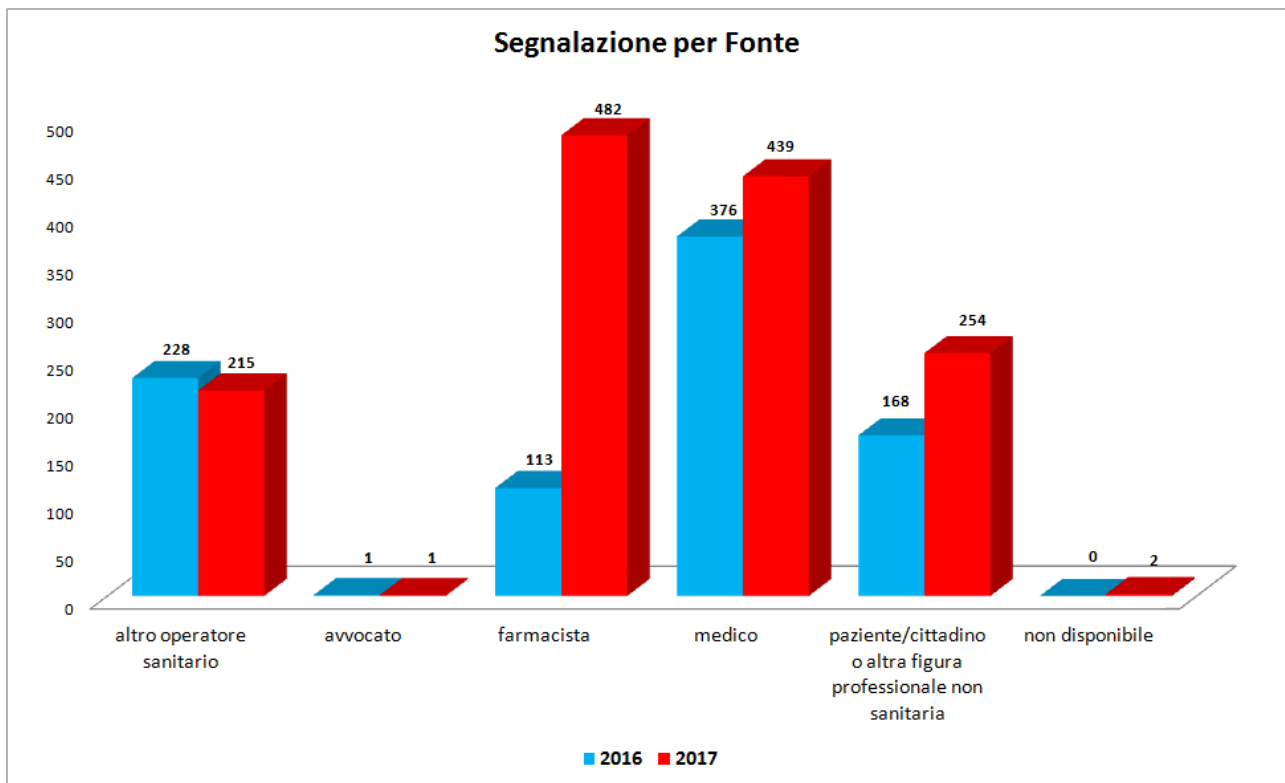


Figura 2 - Distribuzione delle ADR per segnalatore per la Regione Puglia- anno 2017, fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

	altro operatore sanitario	avvocato	farmacista	medico	paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	non disponibile
2016	228	1	113	376	168	0
2017	215	1	482	439	254	2
$\Delta\%$	-5,70%	0,00%	326,55%	16,76%	51,19%	200,00%

Tabella 1 – Confronto numero segnalazioni 2016 vs 2017 e delta percentuale per tipologia di segnalatore in Puglia- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Dall'analisi di queste segnalazioni emerge che è avvenuto un incremento della segnalazione da parte dei farmacisti +327% che passa da 113 a 482 segnalazioni (Tabella 1).

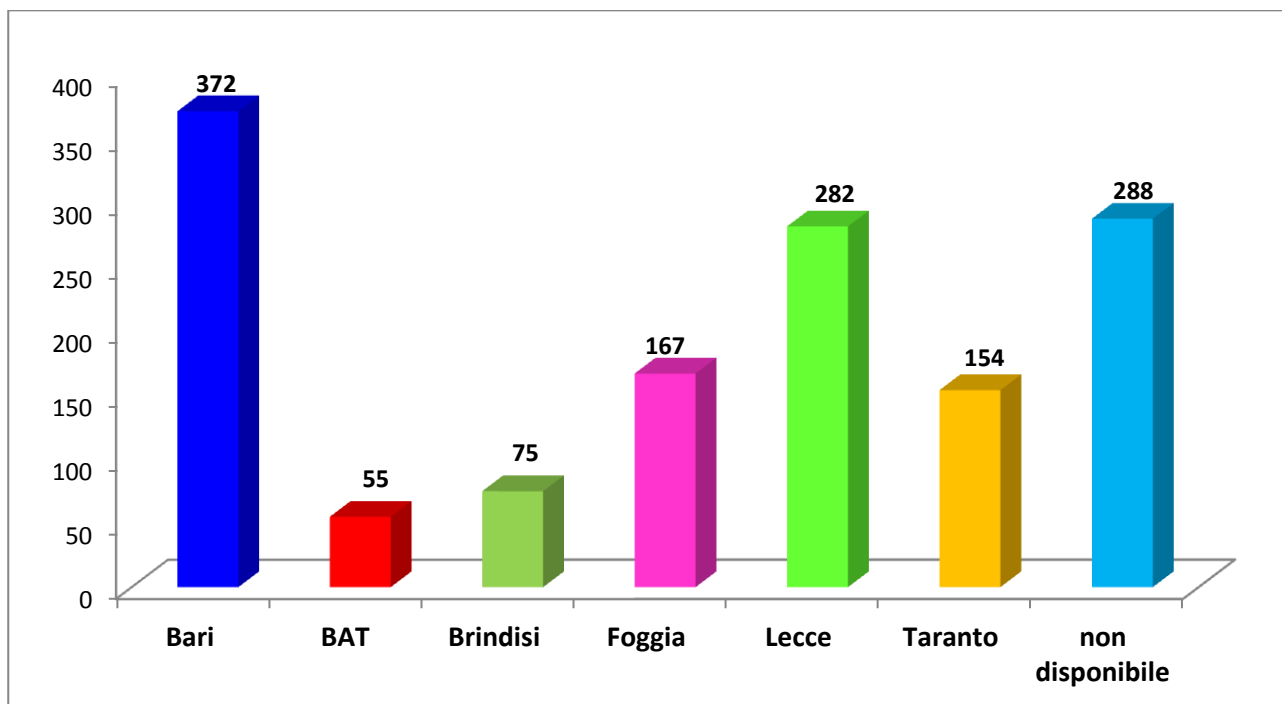


Figura 3. Distribuzione per provincia delle sospette ADRs nel 2017 –Elaborazione Vigisegn, fonte RNF,

Le province da cui pervengono la maggior parte delle segnalazioni sono Bari e Lecce: sono pervenute 372 segnalazioni di cui 108 da medici e 155 da farmacisti 85 da “altro operatore sanitario” e 24 da cittadini. Per la provincia di Lecce sono state inserite 282 segnalazioni di cui 158 provenienti da medici e 41 da medici, mentre le restanti 83 da “altro operatore sanitario” e cittadini (Figura 3).

Segnalazione per gravità e esito in Puglia – anno 2017

La distribuzione delle sospette ADR classificate per gravità e inserite nella RNF, nell'anno 2017, è descritta nella figura 4. Nel dettaglio si evidenzia che il 65.54% delle sospette ADR, pari a 913 schede, sono risultate “NON GRAVI” e il 26.42%, pari a 368 schede, “GRAVI”; infine, per l'8.04% delle segnalazioni, pari a 112 schede, non è stata indicata la gravità (Figura 4).

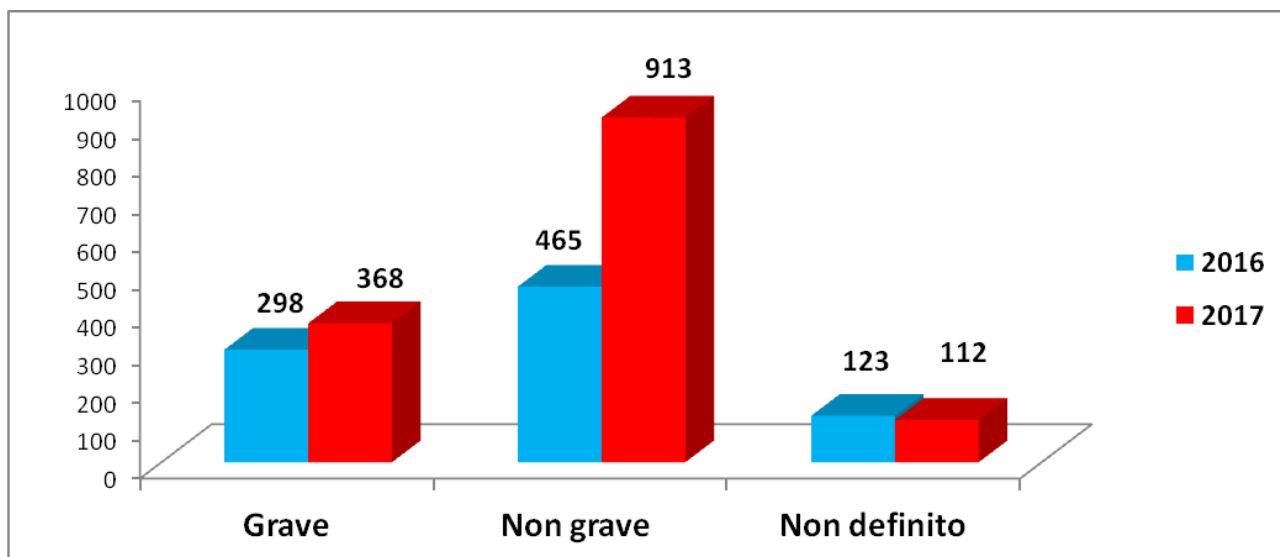


Figura 4- Distribuzione delle sospette ADRs per gravità - Regione Puglia - anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

	Grave	Non grave	Non definito
2016	298	465	123
2017	368	913	112
Δ%	23,91%	96,77%	-11,81%

Tabella 2 – Segnalazioni per gravità nel 2016 e 2017 e delta percentuale rispetto al 2016. Puglia- fonte RNF, elaborazione dati Vigisegn

Dal confronto delle segnalazioni avvenute nel 2017 rispetto al 2016, emerge un incremento del +23.91% delle segnalazioni gravi e soprattutto un incremento delle non gravi che raggiunge il +96,7% (Tabella 2). Questo evidenzia una maggiore segnalazione di tutte le ADR gravi e non gravi grazie alla sensibilizzazione effettuata dalla farmacovigilanza negli ultimi anni.

Nello specifico delle 368 ADR gravi del 2017, la maggior parte, pari al 61.41 %, riguarda “condizioni clinicamente rilevanti” come descritto nella seguente figura 5.

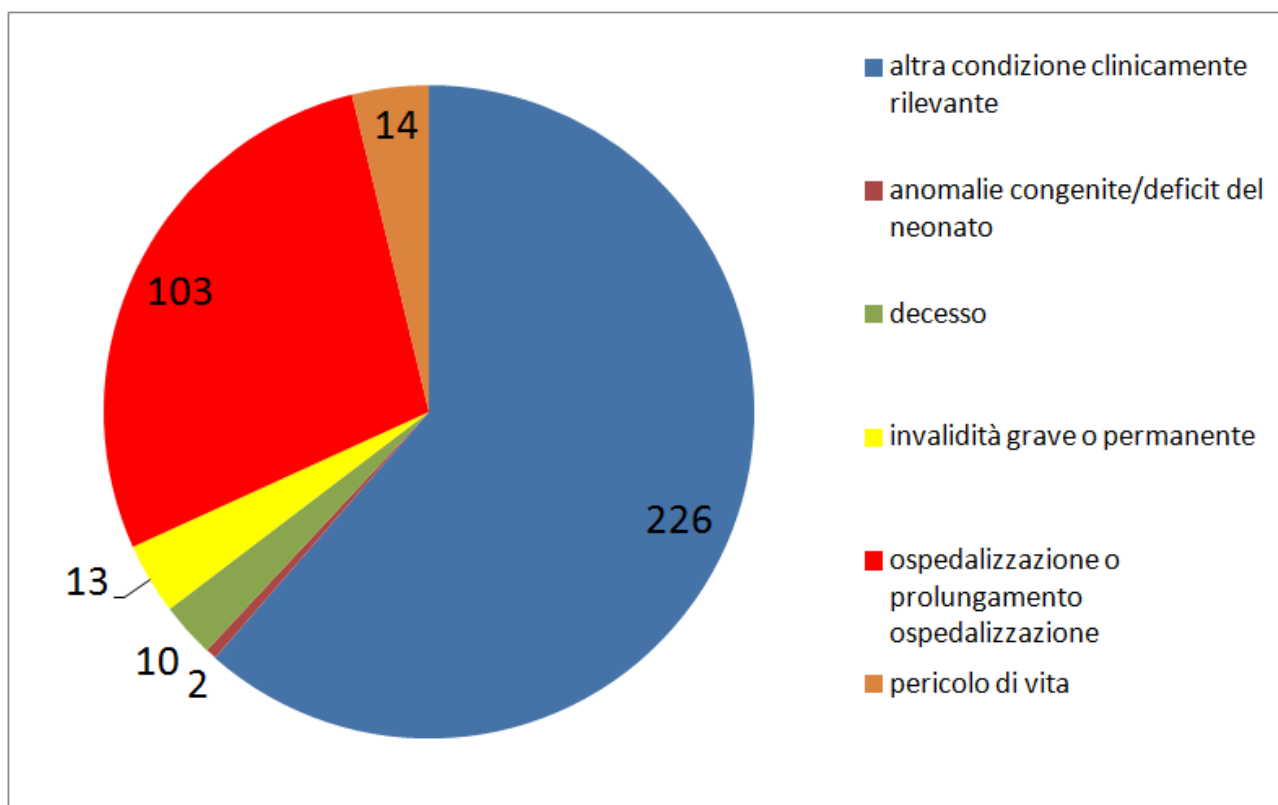


Figura 5- Distribuzione delle sospette ADRs definite come gravi - Regione Puglia - anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Esito delle segnalazioni-anno 2017

Per quanto riguarda l'esito delle reazioni, in 686 casi c'è stata completa guarigione, in 147 casi miglioramento, in 85 casi il soggetto non è ancora guarito, in 24 casi si è avuta risoluzione con postumi mentre in 16 soggetti la reazione ha avuto esito fatale, infine in 436 delle segnalazioni l'esito della reazione non è disponibile e questo rende meno apprezzabile la qualità complessiva del dato e più incerta la definizione del nesso di causalità da parte del CRFV (Figura 6).

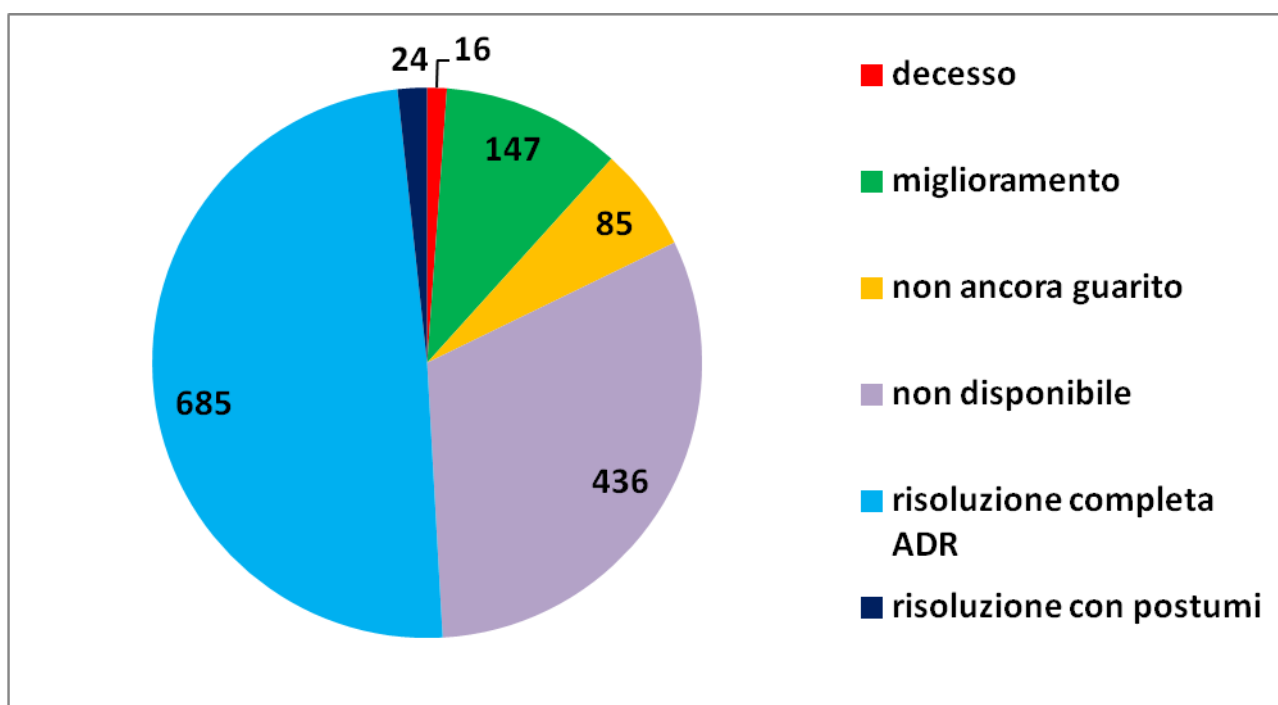


Figura 6- Distribuzione delle sospette ADRs per esito reazione - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Segnalazione per struttura sanitaria in Puglia 2017

Nella successiva tabella 3 viene riportato il numero di segnalazioni effettuate nel 2017 da tutte le Aziende Sanitarie, Ospedaliere e Territoriali e dagli IRCCS della Regione Puglia.

Struttura Sanitaria	N° Segnalazioni 2016	N° Segnalazioni 2017	Δ%
A.S.L. BA	149	269	80,54%
A.S.L. BT	39	90	130,77%
A.S.L. BR	35	90	157,14%
A.S.L. FG	65	114	75,38%
A.S.L. LE	159	316	98,74%
A.S.L. TA	57	217	280,70%
AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO - BARI	241	154	-36,10%
AZIENDA OSPEDALIERA OO.RR - FOGGIA	68	49	-27,94%
CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA	35	33	-5,71%
CENTRO REGIONALE PUGLIA	1	9	800,00%
ENTE ECCL. OSPEDALE GEN. REG. MIULLI	5	26	420,00%
IRCCS OSPEDALE ONCOLOGICO BARI	23	17	-26,09%
IRCCS SAVERIO DE BELLIS	5	7	40,00%
PIA FOND. DI CULTO E RELIGIONE G.PANICO	4	2	-50,00%

Tabella 3- Distribuzione delle sospette ADRs per struttura sanitaria - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Analisi della segnalazione per classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)

Le segnalazioni pervenute sono state analizzate anche in base alla classe terapeutica di appartenenza del farmaco sospetto, facendo riferimento al primo livello ATC.

Classe Anatomica Terapeutica e Chimica (ATC)	2016	2017	Incremento percentuale
J Antimicrobici generali per uso sistemico	254	602	137,01%
L Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	320	441	37,81%
N Sistema nervoso	80	67	-16,25%
B Sangue ed organi emopoietici	52	56	7,69%
V Vari	26	48	84,62%
H Preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali	32	41	28,13%
A Apparato gastrointestinale e metabolismo	32	31	-3,13%
M Sistema muscolo-scheletrico	43	30	-30,23%
C Sistema cardiovascolare	29	25	-13,79%
G Sistema genitourinario ed ormoni sessuali	11	17	54,55%
R Sistema respiratorio	10	16	60,00%
D Dermatologici	8	8	0,00%
S Organi di senso	7	2	-71,43%
ATC non indicato	25	33	32,00%
TOTALE	929	1417	52,53%

Tabella 4- Distribuzione delle sospette ADRs per classe ATC - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Ogni scheda di segnalazione può riportare più di un farmaco sospetto e per questo motivo il numero delle segnalazioni raggruppate per ATC potrebbe risultare maggiore del numero di schede totali pervenute (1417 vs 1393). Il maggior numero di segnalazioni nel 2017 è associato all'uso dei farmaci della classe ATC J "Antimicrobici generali per uso sistemico" con 602 segnalazioni. A seguire si ritrovano i farmaci della classe L "Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori" con 441 segnalazioni; poi i farmaci della classe ATC N-"Sistema nervoso" con 67 segnalazioni, poi ATC B "Sangue ed organi emopoietici" con 56 segnalazioni e ATC V "Vari" con 48 segnalazioni (Tabella 4).

In particolare analizzando ATC J fino al secondo livello, si riscontra che il maggior numero di segnalazioni 518 (86%) si riferiscono alla classe J07-Vaccini. Bisogna precisare che 415 su 518 segnalazioni totali derivano dal progetto regionale di farmacovigilanza attiva

“Sorveglianza Post Marketing degli Eventi Avversi conseguenti alla somministrazione di Vaccini in Età Pediatrica” partito il 15 maggio 2017(Figura 7 -8).

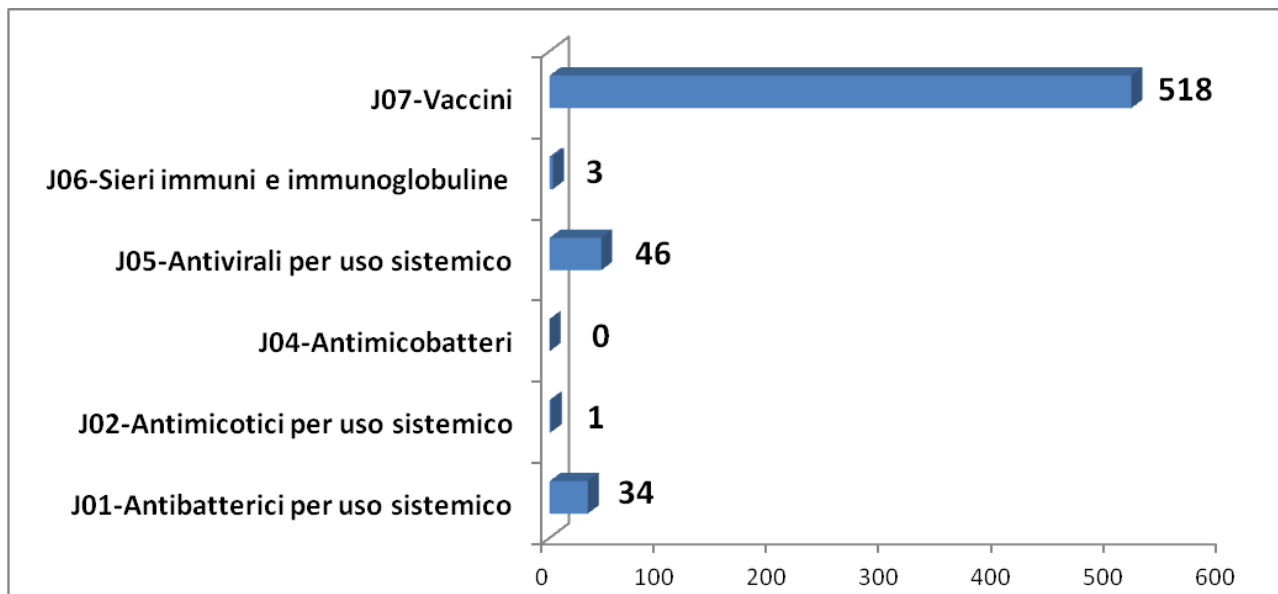


Figura 7- Numero delle sospette ADRs nella classe ATC J fino al secondo livello - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

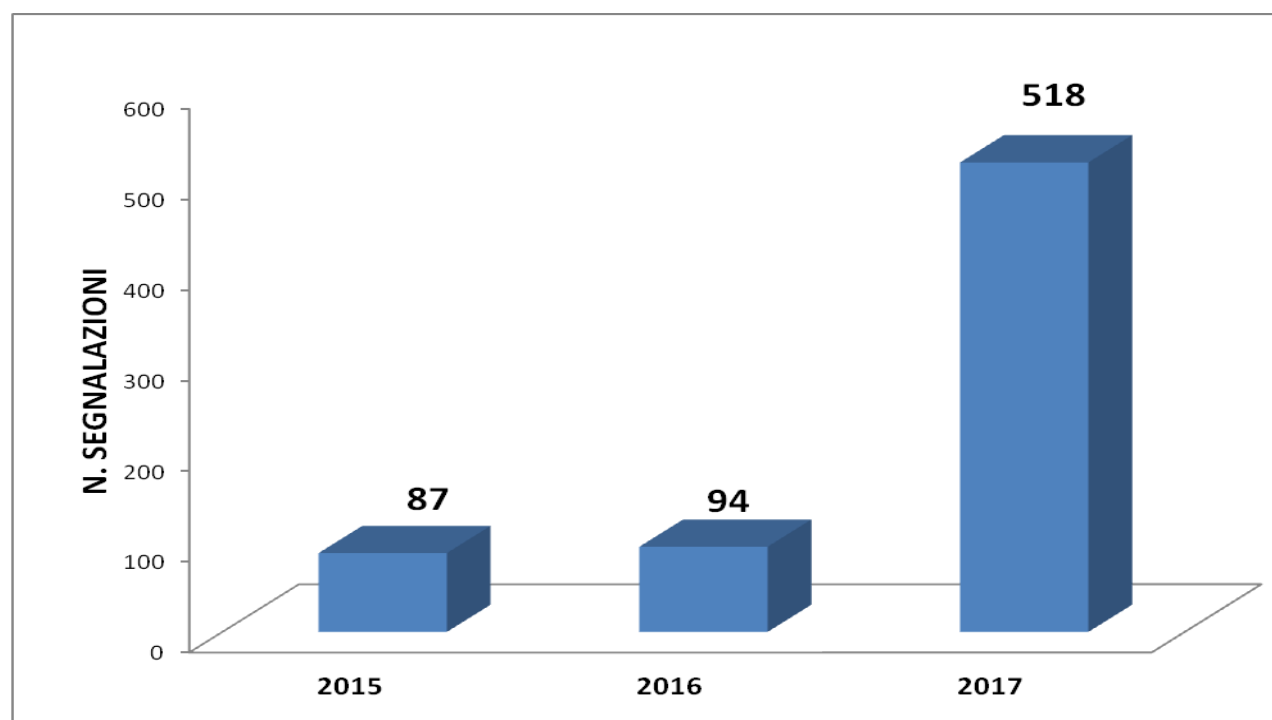


Figura 8- Andamento delle segnalazioni riferite alla classe ATC J07-Vaccini negli ultimi tre anni- fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Analisi della segnalazione per nesso di causalità- anno 2017

L'algoritmo di Naranjo è stato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità per le ADRs da farmaco (non vaccini) definite "GRAVI".

L'applicazione dell'algoritmo di Naranjo effettuato per queste schede non è stato sempre molto semplice, sia per la complessità del caso che per mancanza di informazioni utili per il suo completamento. Per il 59 % il nesso di causalità risulta possibile, per il 37% casi è probabile e per il 3% è dubbio e solo nel 1% dei casi risulta molto probabile. (Figura 9).

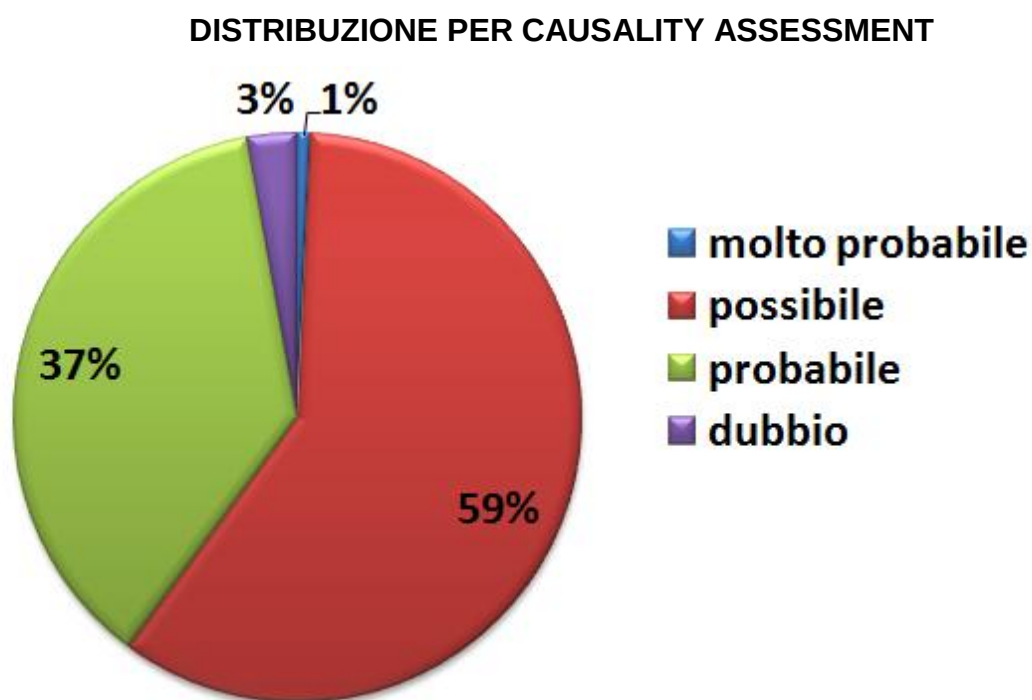


Figura 9 - Distribuzione delle ADRs per nesso di casualità - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

Nel corso dell'anno 2017, 518 schede di segnalazioni (CLASSE ATC J07) si riferiscono a vaccini e vengono definite Adverse events following immunization (AEFI). Bisogna precisare che le AEFI descritte indicano reazioni avverse avvenute in seguito a vaccinazione e non sempre implicano un rapporto di causalità VACCINO-ADR. Questa

valutazione viene rimandata all'Osservatorio Epidemiologico Regionale OER che applicando un algoritmo stabilito dall'OMS valuta questo rapporto di causalità.

L'applicazione dell'algoritmo di OMS è stato effettuato dopo aver raccolto le cartelle cliniche per 87 AEFI. Per il 47 % il nesso di causalità risulta correlabile, per il 32 % dei casi è non correlabile e per il 16% inclassificabile e per il 5% dei casi risulta indeterminato. (Figura 10).

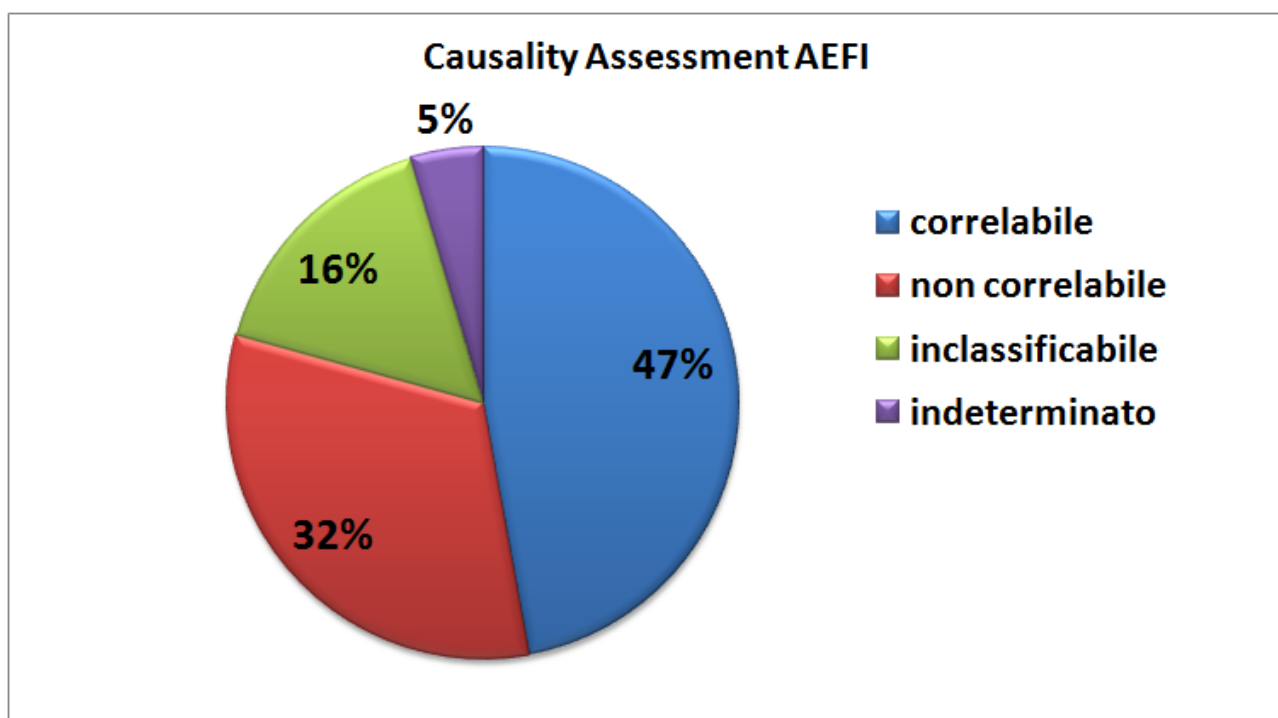


Figura 10- Distribuzione delle AEFIs per nesso di casualità - Regione Puglia- anno 2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

CONCLUSIONI

Il CRFV della Regione Puglia attraverso attività di formazione e informazione sta cercando di implementare e migliorare il sistema della Farmacovigilanza e in particolare quello della segnalazione spontanea, sensibilizzando e coinvolgendo un crescente numero di operatori sanitari.

Il sistema di segnalazione on-line "Vigifarmaco" ha mostrato un sostanziale incremento passando da 22 segnalazioni nel 2016 a 528 nel 2017, corrispondente al 38% delle segnalazioni totali (Figura 11). E' importante sottolineare che questo nuovo sistema, più

accessibile ed immediato, ha prodotto un aumento in toto delle segnalazioni nella Regione Puglia nonostante il numero di segnalazioni con il metodo classico sia rimasto pressoché costante nei due anni in osservazione.

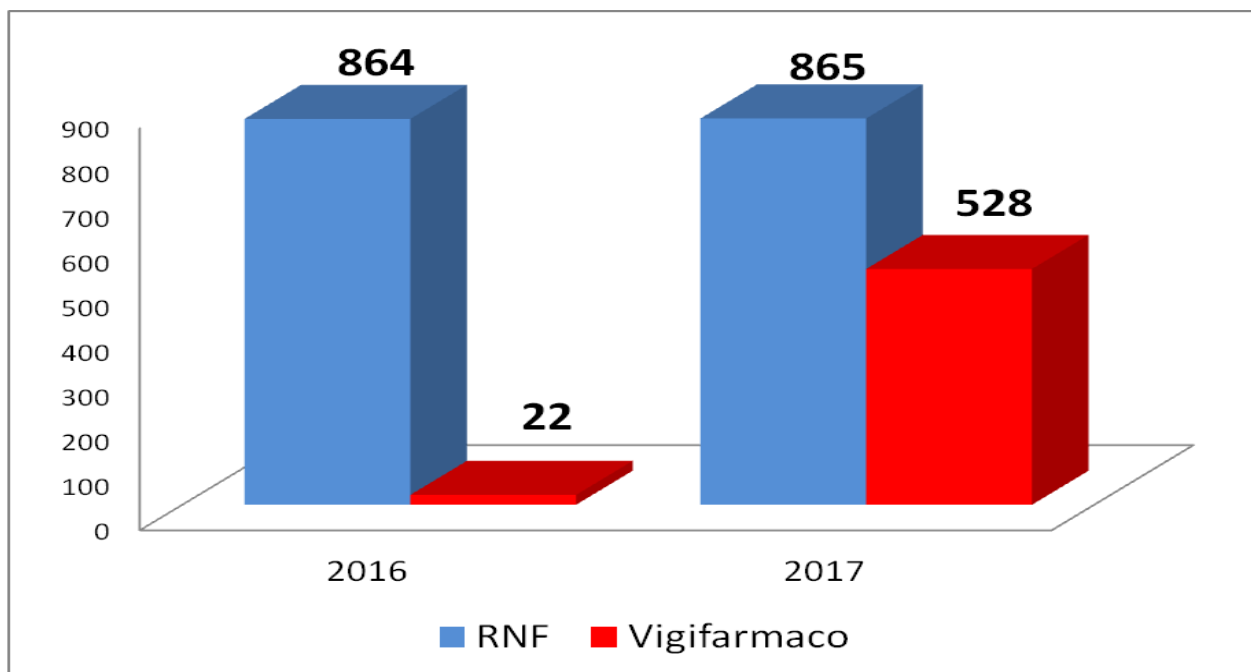


Figura 11- Segnalazione via web -vigifarmaco - Regione Puglia- anno 2016-2017 fonte RNF, elaborazione dati applicativo Vigisegn

E' importante sottolineare che il CRFV riveste un ruolo fondamentale nel controllo di qualità delle schede di segnalazione, in primo luogo attraverso la valutazione della congruità tra la scheda cartacea e la versione elettronica inserita nella RNF ed effettuando la correzione di eventuali errori di codifica secondo il dizionario MEDdRA, in secondo luogo, provvedendo, in tutti i casi gravi, alla definizione del nesso di causalità farmaco/reazione, utilizzando l'algoritmo di Naranjo, individuato come strumento di valutazione da AIFA in accordo con tutti i CRFV presenti sul territorio nazionale.

Il CRFV si sta consolidando come strumento in grado di promuovere la cultura del farmaco tra gli operatori sanitari e come risorsa utile per migliorare la qualità dell'assistenza e ottimizzare le risorse destinate al Servizio Sanitario.

La fonte di questo documento è la Rete Nazionale di Farmacovigilanza e i dati sono stati elaborati con l'applicativo Vigisegn.