



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Audizione presso il Senato

Roma, 16 giugno 2017

Attività di farmacovigilanza e vaccinovigilanza

Il monitoraggio delle schede di segnalazione delle sospette reazioni avverse è uno degli strumenti principali per la valutazione della sicurezza dei farmaci e dei vaccini dopo la loro autorizzazione ed immissione in commercio. L'insieme delle attività di farmacovigilanza che riguardano gli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (Adverse Event Following Immunization o AEFI) viene comunemente definita Vaccinovigilanza e viene condotta **quotidianamente dall'Area di Vigilanza Post-Marketing** dell'AIFA, in collaborazione con il **Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e i Centri Regionali di Farmacovigilanza** (Gruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza), non solo nel contesto **nazionale**, ma anche europeo nell'ambito delle attività del **Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC)** presso l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Schede di segnalazione e sospette reazioni avverse

Le segnalazioni spontanee inviate dagli operatori sanitari o dai cittadini, come richiesto dalla vigente normativa europea sulla farmacovigilanza (Regolamento UE 1235/2010 e Direttiva 2010/84/UE), recepita con il Decreto Ministeriale 30 aprile 2015, vengono inserite dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza in un database nazionale - la **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV)** - e tramite esso, in un database europeo, **Eudravigilance**, che raccoglie segnalazioni spontanee provenienti da tutto il mondo.

La singola scheda di segnalazione spontanea contiene la descrizione di uno o più eventi che si sono verificati in relazione temporale alla somministrazione di uno o più vaccini e tutte le possibili informazioni utili alla valutazione di un eventuale nesso di causa ed effetto. Pertanto, **rappresenta un mero sospetto** che un determinato evento possa essere causato da una specifica vaccinazione e necessita di ulteriori approfondimenti a vari livelli, al fine di escludere o confermare il nesso di causalità tra la reazione avversa e la somministrazione del vaccino. Possono essere segnalati **sia eventi avversi già noti, che eventi inattesi** di cui non si conosce la relazione causale con il vaccino, indipendentemente dalla loro gravità. Ogni evento viene definito secondo una terminologia medica standardizzata a livello internazionale contenuta nel dizionario terminologico medico MedDRA, utilizzato in tutto il mondo ed aggiornato regolarmente.

La valutazione del segnale

Il primo approfondimento **viene effettuato quotidianamente sulle singole schede** di segnalazione nel momento stesso in cui vengono inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Ciò avviene **attraverso una richiesta al segnalatore di ulteriori informazioni o documentazione aggiuntiva** relativa al caso in esame e secondo un criterio di priorità, per il quale vengono presi in considerazione **prima gli eventi non noti e gravi**, rispetto ai noti e non gravi. Questa attività è necessaria ad accertare se si tratti di **eventi solo coincidenti temporalmente con la vaccinazione**, se siano presenti **altre condizioni** (cliniche o terapie farmacologiche) che possano spiegare o concorrere a spiegare l'insorgenza della reazione o se possa essere del tutto **esclusa una relazione di causalità con il vaccino**.

Nel dettaglio, al momento dell'acquisizione di una nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, si susseguono vari passaggi:

- verifica di completezza e congruità dei dati con eventuale richiesta al segnalatore di ulteriori elementi mancanti e necessari per la valutazione del caso;
- verifica che il caso non sia già stato inserito all'interno della rete per evitare duplicati;
- precisa e accurata codifica delle informazioni fornite.

Questi passaggi hanno lo scopo di verificare **la qualità del dato, la gravità della sospetta reazione e la notorietà del caso**, cioè se la reazione sia già presente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto già autorizzato per quello specifico vaccino. Queste attività sono importanti poiché un segnale di allerta può emergere da un **possibile rischio non noto in precedenza, da un aumento della frequenza o della gravità di un rischio già noto, nonché da un possibile rischio per una specifica categoria di persone**.

La **gravità** di una sospetta reazione avversa dipende, invece, da vari fattori e non è necessariamente correlata ad un esito negativo, dal momento che anche un evento che si è completamente risolto senza conseguenze, può ricadere fra i gravi. Un evento si definisce grave se:

- è clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze;
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione;
- ha messo in pericolo la vita del paziente;
- ha provocato invalidità grave o permanente;
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita qualora il vaccino sia stato somministrato in gravidanza;

- è risultato fatale.

Per i casi gravi e inattesi, in particolare, il **nesso di causalità** viene effettuato attraverso uno **specifico algoritmo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità** che tiene conto di vari aspetti:

- quanto l'evento osservato sia stato correttamente definito, dal punto di vista della diagnosi (definizione di caso);
- quanto tale evento possa essere correlato all'età e quanto sia frequente nella popolazione in cui si utilizza quel singolo vaccino (background d'incidenza);
- se la distanza fra la somministrazione del/dei vaccino/i e la comparsa dell'evento sia plausibile (plausibilità temporale);
- se esistono meccanismi fisiopatologici che possano spiegare la relazione fra la vaccinazione e l'evento (plausibilità biologica);
- se sono presenti altri fattori che sono intervenuti prima o dopo la vaccinazione e che possono aver causato quel determinato evento (confondenti).

Questi aspetti richiedono una particolare attenzione durante la valutazione quotidiana delle singole schede ed è per questo che, in parallelo alla raccolta, valutazione e analisi delle schede di segnalazione, il **Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza dell'AIFA** ha predisposto recentemente la **"Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione"** che fornisce indicazioni basate sulle evidenze relative per valutare il singolo caso segnalato nell'ambito della definizione dei rischi correlati ad ogni singolo vaccino.

Oltre a tali valutazioni di tipo qualitativo, relative al contenuto informativo della singola scheda, è necessaria **l'analisi quantitativa delle varie segnalazioni che sono pervenute nel tempo**, al fine di valutare con quale frequenza una determinata reazione avversa viene segnalata per un determinato vaccino. Questa valutazione avviene periodicamente a livello nazionale, nell'ambito delle attività di analisi del segnale, che si concentrano appunto sulla **valutazione della frequenza** con cui ogni evento segnalato si presenta in relazione ad ogni vaccino e su quante volte quel determinato evento si presenta per un singolo vaccino rispetto a tutti gli altri vaccini (**disproporzionalità**). Una singola scheda o poche schede, infatti, possono non essere sufficienti a identificare un rischio, ovvero a capire quanto quella specifica procedura di vaccinazione possa essere responsabile di quel determinato evento.

Farmacovigilanza attiva

Oltre questa attività routinaria, nota come **farmacovigilanza passiva**, l'AIFA e le regioni collaborano nello sviluppo di studi **di farmacovigilanza attiva**. Si tratta di **studi prospettici** che arruolano direttamente i soggetti al momento della vaccinazione, chiedendo agli operatori sanitari o direttamente ai pazienti, a mezzo di apposite schede (cartacee, online ecc) di segnalare da un dato momento in poi ogni tipologia di evento che si verifica in un determinato lasso di tempo, indipendentemente dal sospetto di correlazione. Questo tipo di approccio permette di raccogliere una notevole mole di dati su eventi più o meno correlati temporalmente all'avvenuta vaccinazione.

Management del segnale o referral a livello europeo presso il PRAC

Qualora le attività nazionali di farmacovigilanza passiva e attiva evidenzino un segnale di allerta, il Gruppo di Vaccinovigilanza dell'AIFA avvia una procedura di management del segnale o di referral a livello europeo presso il PRAC, dove il dato italiano viene confrontato con quello mondiale. Entrambe le procedure di segnale o referral possono essere attivate sia da una singola autorità competente nazionale (per l'Italia, **AIFA**) che **dal titolare dell'AIC. Difatti**, in base alla direttiva europea 2001/83, il titolare AIC è tenuto a sviluppare un proprio sistema di farmacovigilanza parallelo a quello delle agenzie regolatorie, contribuendo anch'esso alla segnalazione in RNFV e in Eudravigilance. Anche le informazioni di sicurezza provenienti da altre agenzie del farmaco extraeuropee (Stati Uniti, Canada, Giappone ecc) possono determinare una procedura di segnale o di referral presso il PRAC. La valutazione del rischio e del rapporto beneficio rischio nell'ambito di queste procedure viene effettuata dai rappresentanti di **due paesi europei presso il PRAC**, appositamente selezionati, e discussa dall'intero comitato con il contributo di tutti i rappresentanti europei e sulla base di tutte le informazioni disponibili dalla farmacovigilanza europea, dalla farmacovigilanza delle aziende e dalla letteratura scientifica internazionale. Le raccomandazioni del PRAC, inoltre, devono essere valutate e ratificate dagli altri comitati europei come il Comitato per i Prodotti Medicinali a Uso Umano (CHMP) e il Comitato per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh) e possono prevedere il contributo di specifiche commissioni di esperti.

Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini

In parallelo, la **sicurezza e il rapporto beneficio/rischio dei vaccini sono valutati periodicamente (ogni 6 mesi, ogni anno o ogni 3-5 anni)** attraverso i rapporti periodici di sicurezza (**PSUR/PSUSA**), tramite i quali le aziende sottopongono ai comitati EMA i risultati della propria attività di farmacovigilanza per revisione e valutazione.

L'insieme di tutte queste attività nazionali e internazionali viene riassunto nel "Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini", pubblicato a **cadenza annuale o biennale**, che rappresenta un documento tecnico diretto agli operatori sanitari coinvolti nella vaccinazione e descrive tutte le attività svolte in farmacovigilanza.

Le informazioni aggregate sul numero di sospette reazioni avverse non possono e non devono essere interpretate nel senso che il farmaco in questione generalmente causi l'effetto osservato o che l'uso dei vaccini non sia sicuro. Ogni conclusione robusta in riferimento ai benefici e ai rischi di uno specifico prodotto richiede sempre considerazioni più approfondite e i dati di farmacovigilanza, in particolare i dati di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, devono essere rapportati ai dati di utilizzo dei vaccini e integrati da valutazioni scientifiche di tutte le evidenze disponibili. Informazioni aggiuntive, infatti, vengono raccolte dagli studi clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino (che prevedono il confronto fra vaccinati e placebo), dagli studi di farmacovigilanza attiva e di farmacoepidemiologia che sono di tipo osservazionale (valutazione della prevalenza delle reazioni avverse in una popolazione di vaccinati) o caso-controllo (confronto fra popolazione di vaccinati rispetto ad un gruppo di controllo).

Le segnalazioni contenute nel rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini, inoltre, fanno riferimento alle **sospette reazioni avverse che si sono verificate nell'anno o nel biennio** preso in considerazione, diversamente dalle informazioni contenute in altri documenti AIFA, che invece riportano il numero di schede inserite nel periodo considerato (p. es. nel rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia). Questa differenza è importante dal momento che ogni anno vengono inserite nella rete non solo reazioni che si sono verificate in quel dato intervallo temporale, ma anche in anni precedenti. Queste segnalazioni di sospette reazioni verificatesi in anni precedenti vanno considerate nell'anno in cui sono insorte per essere rapportate ai dati di utilizzo di quel preciso periodo.

In base a quanto riportato nel "Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini – 2014/2015", l'andamento delle **segnalazioni spontanee è rimasto sostanzialmente invariato e**

l'apparente incremento delle segnalazioni nel 2014 è attribuibile alla **chiusura dei progetti di farmacovigilanza attiva** che hanno portato all'inserimento nella rete di numerose schede aggiuntive. Nel 2014, infatti, sono state osservate e valutate **8.873 schede di segnalazione** di cui **2.946 di tipo spontaneo e 5.927 di tipo sollecitato dalla farmacovigilanza attiva**, mentre nel 2015 sono state elaborate **3.772 schede** di segnalazione di cui **3.055 di tipo spontaneo e 716** provenienti dalla farmacovigilanza attiva (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e tipo di segnalazione, 2014-2015

ATC	Segnalazioni 2014		Segnalazioni 2015	
	Totali n.	FV attiva %	Totali n.	FV attiva %
J07A - Vaccini batterici	2.771	44,8	2.282	4,3
J07AE - Vaccini colerici	3	-	4	-
J07AG - Vaccini Hemophilus influenzae tipo B	5	20,0	3	-
J07AH - Vaccini meningococcici	519	25,8	1.135	4,2
J07AJ - Vaccini pertossici	132	17,4	87	1,1
J07AL - Vaccini pneumococcici	1.948	54,8	936	4,8
J07AM - Vaccini tetanici	143	10,5	109	4,6
J07AP - Vaccini tifoidei	21	-	8	-
J07B - Vaccini virali	8.549	82,3	1.586	22,7
J07BA - Vaccini encefalite	10	-	4	-
J07BB - Vaccini influenzali [^]	391	7,9	475	62,9
J07BC - Vaccini epatitici	84	11,9	53	1,9
J07BD - Vaccini morbilloso*	5.217	89,3	596	7,2
J07BF - Vaccini poliomielitici	11	18,2	8	-
J07BG - Vaccini rabici	4	-	10	-
J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus	68	47,1	49	4,1
J07BK - Vaccini varicellosi	2.546	89,1	247	1,2
J07BL - Vaccini febbre gialla	22	13,6	20	-
J07BM - Vaccino papillomavirus	196	17,9	124	9,7
J07C - Vaccini batterici e virali in associazione	2.171	44,7	1.290	5,4
Totale[°]	8.873	66,8	3.772	12,2

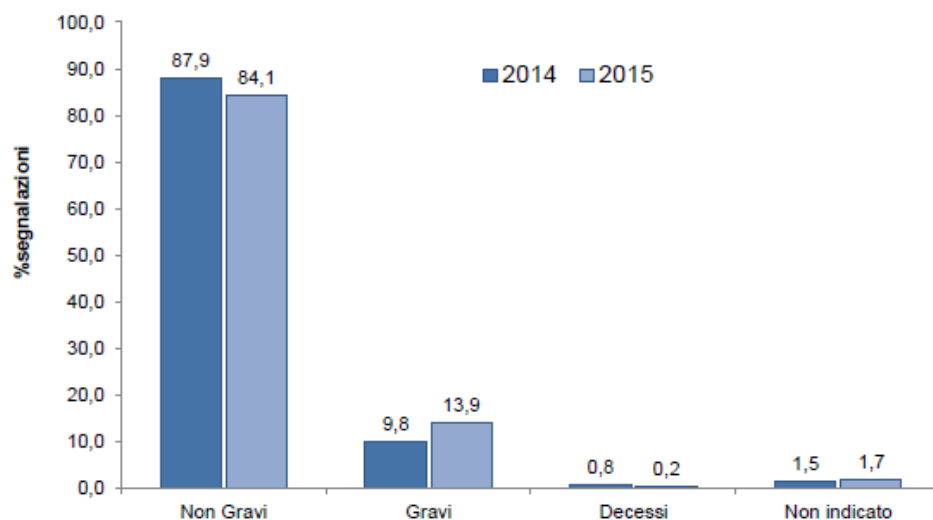
[^]i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2014

*in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

[°] Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

L'87,9% degli eventi segnalati nel 2014 e l'84,1% di quelli segnalati nel 2015 (Figura 1) sono stati classificati **come non gravi** e fanno riferimento principalmente **a febbre e a reazioni manifestate nella sede di inoculazione** dei vaccini, che rappresentano più del **65% degli eventi segnalati**.

Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni per gravità, 2014-2015



Nessun segnale di sicurezza è emerso dalla valutazione delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa **ai singoli vaccini**.

Di seguito si riporta la distribuzione delle segnalazioni per Classificazione Sistemica Organica (SOC) per i vaccini esavalenti (vaccini batterici e virale in associazione), meningococcici (batterici) e vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (virali) (Tabelle 2, 3, 4).

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazione per classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) (vaccini esavalenti, n = 1803),2014

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	83,9
Disturbi psichiatrici	29,1
Patologie del sistema nervoso	16,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10,1
Patologie gastrointestinali	4,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2,9
Patologie vascolari	2,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,6
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1,4
Patologie dell'occhio	1,0
Infezioni ed infestazioni	0,9
Patologie cardiache	0,7
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,4
Esami diagnostici	0,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,1
Patologie epatobiliari	0,1

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazione per SOC (vaccini antimeningococco, n = 519), 2014

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	82,8
Patologie del sistema nervoso	17,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	17,4
Disturbi psichiatrici	13,9
Patologie gastrointestinali	9,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	8,7
Patologie vascolari	3,7
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,3
Infezioni ed infestazioni	2,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,4
Patologie dell'occhio	1,0
Patologie cardiache	1,0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,4
Esami diagnostici	0,4
Patologie renali e urinarie	0,4

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazione per SOC (vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n = 3.151), 2014

SOC	% segnalazioni ^A		
	Priorix (MPR)	M-M-RVaxpro (MPR)	Priorix tetra (MPRV)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	83,7	84,6	91,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	34,1	41,2	36,0
Infezioni ed infestazioni	22,6	19,2	11,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	14,2	12,9	7,3
Patologie del sistema nervoso	11,9	11,8	7,3
Patologie gastrointestinali	4,2	5,3	3,2
Patologie del sistema emolinfopoietico	4,2	4,6	1,7
Disturbi psichiatrici	4,2	3,4	1,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,9	2,3	0,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,2	2,0	1,9
Patologie vascolari	1,0	0,3	0,1
Patologie dell'occhio	1,0	0,2	0,2
Esami diagnostici	0,1	0,1	-
Disturbi del sistema immunitario	-	0,1	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,4	0,1	0,05
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	0,1	-
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,4	0,1	0,05
Patologie endocrine	-	0,04	-
Patologie cardiache	0,3	-	0,05
Patologie renali e urinarie	0,1	-	-
Procedure mediche e chirurgiche	-	-	0,05

^ALa percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

La SOC più interessata è, per la maggior parte dei vaccini, quella riguardante le patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione.

L'analisi degli eventi che colpiscono maggiormente l'attenzione pubblica, come quelli psichiatrici e neurologici, **non hanno evidenziato rischi specifici e non hanno modificato la frequenza delle reazioni avverse già note**. In particolare, la quasi totalità delle sospette **reazioni psichiatriche e neurologiche** segnalate erano rappresentate da **pianto, irritabilità, agitazione e sonnolenza**.

Nessuno dei decessi segnalati nel biennio e che si sono verificati in relazione temporale con una vaccinazione sono risultati correlati al vaccino sospettato.

Tasso di segnalazione in Italia

Considerando tutti i vaccini, il tasso di segnalazione medio annuale in Italia negli ultimi anni è nell'ordine di 18-25 segnalazioni su 100.000 dosi. L'incremento osservato nel 2014 (49 segnalazioni ogni 100.000 dosi) (Tabella 5) dipende dalle segnalazioni provenienti dai progetti di farmacovigilanza attiva che da sole rappresentano circa il 66,8% di tutte quelle pervenute nel 2014.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione, 2014-2015

Nota. Tassi di segnalazione complessivi e per regione negli anni 2014 e 2015: i tassi regionali sono più elevati nelle regioni coinvolte dai progetti di farmacovigilanza attiva.

Regione	2014			2015		
	Segnalazioni totali		Segnalazioni FV attiva	Segnalazioni totali		Segnalazioni FV attiva
	N.	Tasso*	%	N.	Tasso*	%
Piemonte	194	14	36,1	127	10	11,0
Valle d'Aosta	5	13	-	3	8	-
Lombardia	453	16	26,7	333	12	12,9
P.A. Bolzano	85	59	-	147	97	-
P.A. Trento	209	120	75,6	31	18	3,2
Veneto	5.854	360	83,0	1.396	85	3,3
Friuli V. Giulia	123	28	4,1	172	39	42,4
Liguria	468	105	95,9	221	42	79,6
Emilia Romagna	384	24	15,9	368	23	12,5
Toscana	315	29	8,3	378	22	8,2
Umbria	9	3	-	19	6	-
Marche	64	13	-	32	5	-
Lazio	134	8	0,7	89	5	7,9
Abruzzo	32	9	-	24	6	-
Molise	11	11	-	26	19	-
Campania	60	4	3,3	26	1	-
Puglia	46	3	-	80	5	-
Basilicata	22	13	-	14	7	-
Calabria	28	6	-	7	1	-
Sicilia	332	21	52,7	261	15	9,2
Sardegna	42	11	-	16	4	-
Totale[^]	8.873	49	66,8	3.772	19	12,2
Nord	7.775	90	73,6	2.798	32	14,3
Centro	522	15	5,2	518	12	7,3
Sud e Isole	573	10	30,9	454	6	5,3

*per 100.000 dosi, escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)

[^]2014: 3 Regioni non definite; 2015: 2 Regioni non definite

Nelle successive tabelle (Tabelle 6,7) sono riportati i tassi di segnalazione ogni 100.000 dosi per classe ATC e relativi ai vaccini esavalente, meningococcici e vaccini contro morbillo-parotite-rosolia e varicella. Questi dati sono riferiti agli anni presi in considerazione nel Rapporto sulla Vaccinogilanza 2014 e 2015. I tassi relativi all'anno 2016 sono in fase di certificazione.

Tabella 6. Tassi di segnalazione ogni 100.000 dosi per classe ATC e relativi ai vaccini batterici e virali.

ATC	2014		2015	
	Numero totale segnalazioni	Tasso di segnalazione	Numero totale	Tassi di segnalazione

			segnalazioni	
J07A – vaccini batterici	2.771	66	2.282	49
J07B – vaccini virali	8.549	71	1.586	12
J07C – vaccini batterici e virali in associazione	2.171	112	1.290	69

Tabella 7. Tassi di segnalazione ogni 100.000 dosi per classe ATC e relativi ai vaccini esavalente, meningococcici e vaccini contro morbillo-parotite-rosolia e varicella.

ATC	2014		2015	
	Numero totale segnalazioni	Tasso di segnalazione	Numero totale segnalazioni	Tassi di segnalazione
Vaccini esavalenti	1.803	128	983	68
Vaccino antimeningococco B	122	172	750	210
Vaccino antimeningococco C	338	56	103	21
Vaccino antimeningococco ACWY	59	61	280	70
Totale	519	67	1.131	91
Vaccino MPR - Priorix	733	250	98	29
Vaccino MPR - MMRVaxPro	2.414	446	381	85
Vaccino antivaricella - Varivax	2.253	1.646	226	138
Vaccino antivaricella - Varilix	293	464	13	20
Vaccino tetravalente MPRV – Priorix Tetra	2.065	996	112	43
Vaccino tetravalente MPRV - Proquad	-	-	2	15

Eventi fatali in età pediatrica

Particolare attenzione è stata posta agli **eventi fatali in età pediatrica**, rispettivamente 2 casi nel 2014 e 3 casi nel 2015. Nel 2014, sono avvenuti 2 decessi in età pediatrica che sono stati classificati come morte improvvisa del lattante, la cui correlazione con le vaccinazioni è stata esclusa da ampi studi condotti sia in Italia che in altri paesi. Nel primo dei due casi, l'autopsia ha rilevato come causa della morte un'enterite emorragica da rotavirus, per il quale il neonato non era stato vaccinato. Nel secondo dei due casi, non erano disponibili informazioni aggiuntive per la

corretta valutazione dell'evento. Nel 2015, invece, si sono verificati 3 decessi, di cui uno da sepsi da meningococco C in un ragazzo vaccinato in maniera incompleta per quel patogeno, uno da sepsi da meningococco di tipo B causato da un'infezione, avvenuta poco prima della vaccinazione per quel patogeno, e un caso in cui il decesso è stato causato da una grave malformazione cardiaca.

Azioni regolatorie

Nella seconda parte del rapporto, invece, si affronta il contributo che è stato dato dall'Italia alle azioni regolatorie decise dall'EMA, con particolare riferimento:

- allo sviluppo di una nota informativa **sull'efficacia di un vaccino contro i meningococchi** di ceppo A, C, W e Y (Mencevax);
- alle azioni che hanno portato al **ritiro cautelativo in tutta Europa del vaccino Meningitec**, nonostante in Italia non siano stati osservati i difetti contestati;
- al **referral sui vaccini anti-HPV**, che si è concluso con la mancanza di correlazione con le sindromi tachicardia ortostatica posturale e dolore regionale complesso.

Viene inoltre descritto un segnale sollevato dall'Italia al PRAC, in seguito ad alcuni decessi verificatisi in soggetti anziani a breve distanza dalla somministrazione di un vaccino antiinfluenzale (**Fluad**). Nonostante i casi che hanno dato origine al segnale presentassero numerosi elementi di confondimento, soprattutto patologie che potevano di per sé spiegare il decesso, AIFA ha sollevato comunque il segnale in base al **principio di massima cautela**. In seguito alla valutazione di tutti i dati disponibili e dal confronto dei dati europei con quelli internazionali **è stato escluso il ruolo del vaccino nel determinismo dei decessi registrati**.

I risultati della farmacovigilanza attiva disponibili vengono infine presentati nella parte finale del Rapporto. Un ampio studio condotto in Veneto, che ha confrontato i dati di sicurezza del vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) somministrato contemporaneamente al vaccino contro la varicella, rispetto all'uso del vaccino tetravalente Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella (MPRV) non ha evidenziato alcuna significativa differenza fra le due modalità di somministrazione.

Sviluppo di linee guida

Si fa presente, come già riportato nello stesso Rapporto, che l'AIFA è coinvolta in alcuni progetti internazionali sullo sviluppo di linee guida per la definizione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione, come, per esempio, la partecipazione al gruppo di lavoro mondiale con la

Brighton Collaboration Group il cui focus principale è l'importanza della diagnosi corretta e la descrizione di alcune patologie temporalmente associate ai vaccini e che necessitano ancora di ulteriori approfondimenti.

Richiesta dei dati relativi ai piani di produzione e dispensazione dei vaccini resi obbligatori

Con l'obiettivo di monitorare la produzione ed evidenziare eventuali carenze dei vaccini resi obbligatori con il Decreto Legge Prevenzione Vaccinale 7 giugno 2017 n. 73., l'Agenzia ha contattato con massima priorità le Aziende Farmaceutiche produttrici, interessate dal decreto.

Ad ogni Azienda è stato richiesto di fornire:

- 1) la programmazione del numero di dosi che verrà rilasciato ogni mese, nei prossimi 12 mesi;
- 2) le modalità di approvvigionamento di scorte volte a soddisfare eventuali carenze sul territorio nazionale.

Di seguito, le Aziende Farmaceutiche contattate (in data 9 giugno):

- Sanofi Europe
- GlaxoSmithKline
- MSD Vaccine
- Astropharma
- MCM Vaccine B.V.
- Pfizer