

SENATO DELLA REPUBBLICA

XVIII LEGISLATURA

Doc. CCXXXII

n. 2

RELAZIONE

SUI RISULTATI DEL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA E
SUI DATI DEGLI EVENTI AVVERSI PER I QUALI È STATA
CONFERMATA UN'ASSOCIAZIONE CON LA
VACCINAZIONE

(Anno 2019)

(Articolo 1, comma 3-bis, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, convertito, con modificazioni, dalla legge 31 luglio 2017, n. 119)

Predisposta dall'Agenzia italiana del farmaco

Presentata dal Ministro della salute
(SPERANZA)

Comunicata alla Presidenza il 21 aprile 2022

PAGINA BIANCA

**Terza Relazione Annuale al
Ministero della Salute
ai sensi dell'articolo 1, comma 3-bis
della Legge 119/2017**

Indice

Introduzione	3
Vaccini e obblighi previsti dalla legge 119/2017.....	3
Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nell'anno 2019.....	5
Distribuzione per fonte.....	6
Distribuzione per gravità ed esito	7
Segnalazioni per tipologia di vaccino	14
Vaccini esavalenti	14
Vaccini pentavalenti.....	16
Vaccino pentavalente DTaP-HiB-IPV (difterite-tetano-pertosse-poliomielite-haemophilus influenzae B).....	16
Vaccino pentavalente DTaP-IPV-HBV (difterite-tetano-pertosse-poliomielite-epatite B).....	16
Vaccino tetravalente (DTaP-IPV, difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite)	16
Vaccini trivalenti misti.....	18
Vaccini trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP).....	18
Vaccini trivalenti difterite-tetano-poliomielite (DT-IPV).	20
Vaccini bivalenti difterite-tetano (DT).....	20
Vaccini trivalenti morbillo-parotite-rosolia (MPR)	20
Vaccini tetravalenti morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV).....	22
Monovalenti anti-varicella (V)	24
Vaccini monovalenti batterici	25
Monovalente anti-tetano (T).....	25
Monovalenti anti-Haemophilus influenzae B (HiB)	25
Vaccini monovalenti virali	25
Monovalenti anti-epatite B (HBV)	25
Monovalenti antipoliomielite inattivati (IPV).....	26
Altri vaccini monovalenti virali.	26
Conclusioni	27
Appendice: normativa di riferimento e note metodologiche.....	29
Nota metodologica.	30
Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione.	31
Valutazione del nesso di causalità	31

Introduzione

In ottemperanza all'**articolo 1, comma 3 bis del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 2017**, convertito con modifiche nella **legge n. 119 del 31 luglio 2017** e recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale¹, la presente relazione descrive i risultati dell'analisi delle **segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini (AEFI, Adverse Events Following Immunization) utilizzati per adempiere all'obbligo vaccinale**, correntemente autorizzati in Italia, raccolte attraverso la **Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)** nell'anno **2019** (vaccinovigilanza). Anche per il 2019 sono stati resi disponibili i dati di esposizione di tutte le regioni, tramite il Dipartimento di Prevenzione del Ministero della Salute, pertanto, i tassi di segnalazione per l'anno in esame sono stati calcolati in base al totale delle dosi somministrate per i vaccini utilizzati per ottemperare agli obblighi previsti dalla legge 119/2017.

Nella **prima parte** della presente relazione sono riportati i dati relativi all'andamento temporale delle segnalazioni di sospetti AEFI ai vaccini utilizzati per adempiere agli obblighi previsti dalla legge 119/2017 e inserite nella RNF fra il 1° gennaio ed il 31 dicembre 2019. Viene inoltre esplorata la loro distribuzione per regione, fonte, gravità, età, sesso ed esito, così come riportati nelle schede di segnalazione. Inoltre, le segnalazioni inserite nel periodo di riferimento verranno distinte per anno di insorgenza degli eventi descritti, in maniera tale da focalizzare l'attenzione sulle sospette reazioni avverse verificatesi effettivamente nell'anno di interesse.

Nella **seconda parte** sono analizzate le segnalazioni per tipologia di vaccini utilizzati per adempiere all'obbligo vaccinale, inserite nella RNF dal 1° gennaio al 31 dicembre 2019 e insorte nel medesimo intervallo temporale e la loro distribuzione per tipo di reazione, gravità ed esito. Vengono inoltre approfondite le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave in base alla valutazione del nesso di causalità. In base a questi dati, vengono forniti i relativi tassi di segnalazione per dosi somministrate sul territorio nazionale, resi disponibili per l'anno 2019 dal Ministero della Salute.

Vaccini e obblighi previsti dalla legge 119/2017

Gli art. 1 e 1 bis della legge 119/2017 riportano le seguenti vaccinazioni obbligatorie relative alle indicazioni del Calendario vaccinale nazionale per ciascuna coorte di nascita nella popolazione pediatrica ≤ 16 anni: **anti-poliomielitica; anti-difterica; anti-tetanica; anti-epatite B; anti-pertosse; anti-Haemophilus influenzae tipo b; anti-morbillo; anti-rosolia; anti-parotite e anti-varicella** (a partire dalla coorte 2017).

Tra le possibili combinazioni comprendenti le 10 vaccinazioni obbligatorie, sono autorizzati i seguenti vaccini, le cui segnalazioni sono state esplorate nel presente rapporto:

¹ «3-bis. L'AIFA, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, provvede, avvalendosi della Commissione tecnico-scientifica, all'uopo integrata da esperti indipendenti e che non si trovino in situazioni di conflitto di interesse, e in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, a predisporre e a trasmettere al Ministero della salute una relazione annuale sui risultati del sistema di farmacovigilanza e sui dati degli eventi avversi per i quali è stata confermata un'associazione con la vaccinazione. Il Ministro della salute trasmette la predetta relazione alle Camere»; Legge 31 luglio 2017, n. 119, GU Serie Generale n.182 del 05-08-2017).

1. vaccini batterici:

- vaccini trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP)
- vaccini bivalenti diftoteranici (DT)
- vaccini monovalenti anti-tetanici (T)
- vaccini monovalenti anti-haemophilus influenzae di tipo B (Hib)

2. vaccini virali:

- vaccini trivalenti morbillo-parotite-rosolia (MPR)
- vaccini tetravalenti morbillo-parotite-rosolia (MPRV)
- vaccini monovalenti anti-varicella (V)
- vaccini monovalenti anti-epatite B (HBV)
- vaccini monovalenti anti-poliomielite inattivati tipo Salk (IPV)

3. vaccini misti:

- vaccini esavalenti difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite-epatite B-haemophilus influenzae di tipo B (DTaP-Hib-IPV-HBV)
- vaccini pentavalenti difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite-haemophilus influenzae di tipo B (DTaP-Hib-IPV)
- vaccini pentavalenti difterite-tetano-pertosse acellulare-epatite B-haemophilus influenzae di tipo B (DTaP-Hib-HBV)
- vaccini tetravalenti difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite (DTaP-IPV)
- vaccini trivalenti difterite-tetano-poliomielite (DT-IPV)

Le diverse tipologie di vaccino possono essere utilizzate per il recupero di soggetti inadempienti, ovvero completamente non vaccinati o parzialmente vaccinati, previsti dalla Circolare del Ministero della Salute del gennaio 2018². Poiché è possibile, inoltre, che siano state inserite nel corso del 2019 segnalazioni di sospetti eventi avversi verificatisi negli anni precedenti a vaccini non più autorizzati o a vaccini di importazione, si è tenuto conto anche dei vaccini monovalenti anti-poliomielite attenuati tipo Sabin (OPV) e dei vaccini monovalenti anti-morbillo (M), anti-parotite (P) e antidifterico (D).

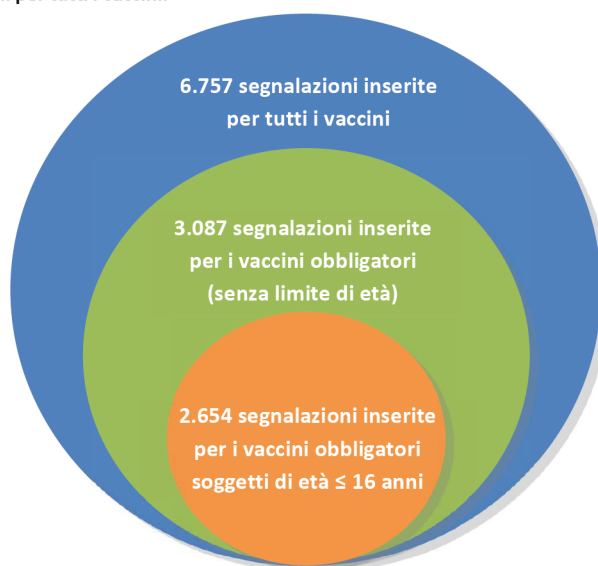
Per questo Rapporto, sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini sopra elencati nell'ambito della classe ATC J07, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 01/01/2019 al 31/12/2019, per nome commerciale del vaccino sospetto o per principio attivo, indipendentemente dalla data di insorgenza della reazione e dal nesso di causalità, in maniera consistente con tutti gli altri dati resi disponibili da AIFA e con i Rapporti precedenti. Sono state esclusi i casi di letteratura e le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) riferite ai lisati batterici.

² <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=62700&parte=1%20&serie=null>

Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nell'anno 2019

Sul totale di 6.757 segnalazioni inserite per tutti i vaccini nel 2019, **3.087** sono relative ai **vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo**. Di queste, **2.654** segnalazioni (86,0%) riguardano **sogetti di età ≤ 16 anni** (2.004 insorte nel 2019) (figura 1).

Figura 1. Segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo in soggetti di età ≤ 16 anni: relazione con il totale delle segnalazioni per tutti i vaccini.



Come atteso in base al Piano Nazionale Prevenzione vaccinale, circa il 72% di queste segnalazioni si riferisce a soggetti di età inferiore a 2 anni (Tabella 1).

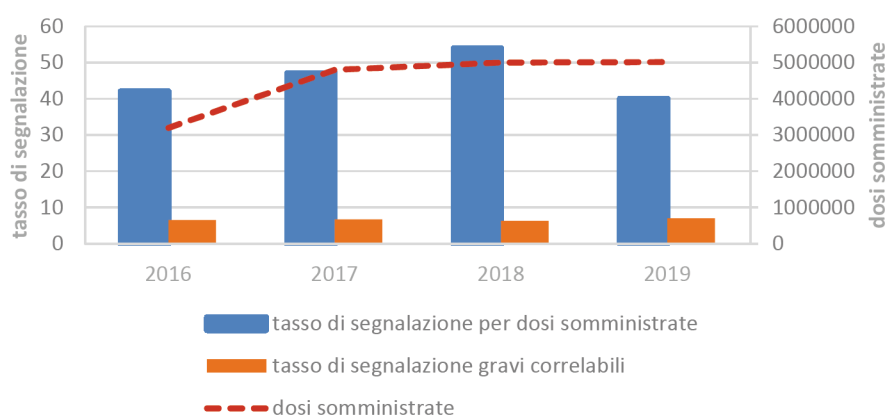
Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia di età e sesso (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo – età < 16 anni).

fascia di età	totale	maschi	femmine	non definito
≤1 anno	1.923	1.004	905	14
2 - 11 anni	598	334	260	4
12 - 16 anni	121	62	58	1
Totale	2.642	1.400	1.223	19
Età non definita	12	4	4	4
Totale	2.654	1.404	1.227	23

Nella figura 2 è descritto l'andamento negli ultimi 4 anni (2016-2019) del tasso generale di segnalazione e del tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili (entrambi calcolati per 100.000 dosi somministrate) dei vaccini utilizzati per l'adempimento degli obblighi vaccinali. Il numero di dosi somministrate aumenta prevalentemente fra il 2016 e il 2017, per poi rimanere sostanzialmente stabile fra il 2018 e il 2019 (figura 2). Il tasso generale di segnalazione calcolato sugli eventi insorti nell'anno di interesse, indipendentemente dal nesso di causalità, ha subito piccole oscillazioni negli anni, in parte dovute alla

presenza di studi di farmacovigilanza attiva regionali volti alla promozione alla segnalazione (Val D'Aosta e Friuli Venezia Giulia) e da uno studio di sorveglianza attiva dei vaccini MPR, MPRV e V condotto in Puglia, tutti conclusi nel 2019. In questo anno d'interesse, 2019, il tasso è pari a 40,0 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate per i vaccini oggetto di questa analisi. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi correlabili è pari a 7,0 ogni 100.000 dosi somministrate nel 2019 ed è sostanzialmente invariato rispetto agli anni precedenti (figura 2).

Figura 2: andamento del tasso di segnalazione per dosi somministrate relativo ai vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo – ultimi 4 anni.



Distribuzione per fonte.

Circa il 49,0% delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo nella popolazione di età ≤ 16 anni proviene da medici, il 35,8% da altri operatori sanitari, il 4,6% da farmacista e il 10,7% da cittadino (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per tipologia di segnalatore (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Fonte	N.	%
Medico	1.299	48,9
Altro operatore sanitario	949	35,8
Farmacista	122	4,6
Paziente/Cittadino	284	10,7
Totale	2.654	100

Rispetto al 2018, si osserva un aumento delle segnalazioni da altro operatore sanitario e da cittadino, rimangono stabili quelle per medico mentre si riducono in misura consistente le segnalazioni da farmacista. Le segnalazioni da medico e da altro operatore sanitario sono prevalentemente di tipo spontaneo, mentre circa l'80% di quelle da farmacista sono da studio.

Nella tabella 3, è riportata la distribuzione per anno di insorgenza e tipologia delle segnalazioni inserite nel 2019 per questi vaccini.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per anno di insorgenza e tipologia di segnalatore (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Anno	Medico, farmacista, altro operatore sanitario	Cittadino/altre figure (%)	Totale
<2004	1	2 (66,7)	3
2004			
2005	-	1 (100)	1
2006	-	2 (100)	2
2007	2	2 (50,0)	4
2008	1	1 (50,0)	2
2009	1	2 (66,7)	3
2010	1	1 (50,0)	2
2011	1	6 (85,7)	7
2012	3	1 (25,0)	4
2013	-	4 (100)	4
2014	3	7 (70,0)	10
2015	5	5 (50,0)	10
2016	36	11 (23,4)	47
2017	84	15 (15,2)	99
2018	369	38 (9,3)	407
2019	1.838	166 (8,3)	2.004
ND	25	20 (44,4)	45
Totale	2.370	284 (10,7)	2.654

In proporzione, le segnalazioni relative ad eventi avversi insorti negli anni precedenti al 2019 sono inserite con maggiore frequenza dal cittadino che dall'insieme degli operatori sanitari, confermando lo stesso trend già osservato nell'anno 2018. In particolare, il 34,5% delle segnalazioni da cittadino si riferisce ad eventi insorti fino al 2018. Una quota rilevante di queste segnalazioni non contiene sufficienti informazioni per caratterizzare l'evento (come, per esempio, la data di somministrazione del vaccino, la data di insorgenza della reazione, la definizione di caso dell'evento, ecc.) e la richiesta di follow up al segnalatore non ha permesso di ottenere documentazione aggiuntiva, risultando perciò scarsamente utile ai fini della farmacovigilanza.

Distribuzione per gravità ed esito

Nella tabella 4 è riportata la distribuzione per anno di insorgenza e gravità delle segnalazioni inserite nell'anno 2019 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti fino a 16 anni di età.

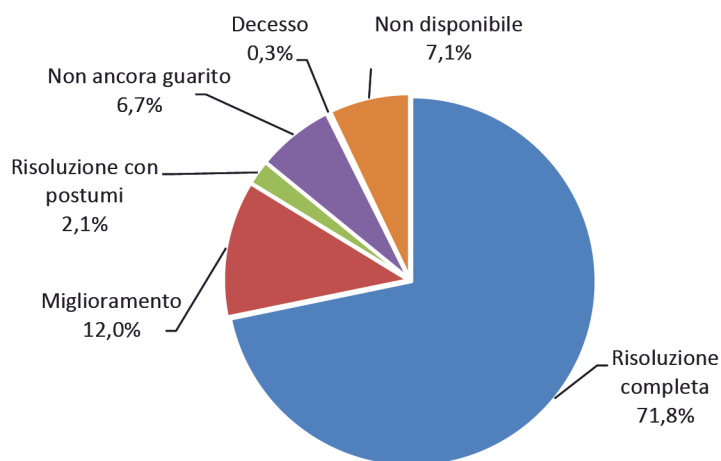
Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2019 per anno di insorgenza e gravità (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Anno	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
<2004	1	2 (66,7)	0	3
2004				
2005	0	1 (100)	0	1
2006	2	0 (0)	0	2
2007	1	3 (75)	0	4
2008	1	1 (50)	0	2
2009	1	1 (33,3)	1	3
2010	2	0 (0)	0	2
2011	1	6 (85,7)	0	7
2012	2	2 (50)	0	4
2013	1	3 (75)	0	4
2014	4	6 (60)	0	10
2015	6	4 (40)	0	10
2016	38	9 (19,1)	0	47
2017	75	24 (24,2)	0	99
2018	295	109 (26,8)	3	407
2019	1.533	467 (23,3)	4	2.004
ND	31	14 (31,1)	0	45
Totale	1.994	652 (24,6)	8	2.654

Il 75,1% (n. 1.994) delle segnalazioni di sospetti AEFI inserite nel 2019 sono “non gravi”, il 24,6% (n. 652) “gravi” e lo 0,3% (n. 8) di gravità non definita. Le segnalazioni inserite e insorte nel 2019 sono “non gravi” nel 76,5% (n. 1.533) dei casi, “gravi” nel 23,3% (n. 467) dei casi e di gravità non definita nell'0,2% (n. 4) dei casi (dato non mostrato).

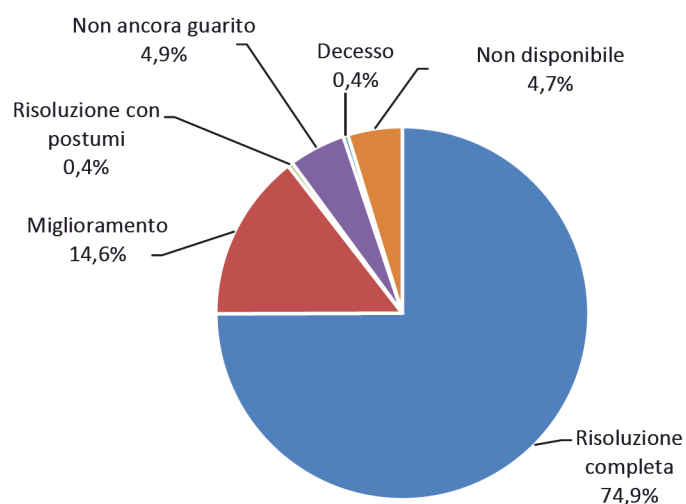
La figura 3 riporta la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nella RNF nell'anno 2019 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti di età ≤16 anni. L'esito non è disponibile nel 7,1% delle segnalazioni, nonostante le richieste di follow up. Indipendentemente dall'inserimento in ritardo di segnalazioni soggettivamente considerate gravi, il 71,8% delle segnalazioni gravi inserite nel 2019 si è risolta completamente già al momento della segnalazione e il 12,0% è in miglioramento.

Figura 3. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2019 per esito (n. 652)



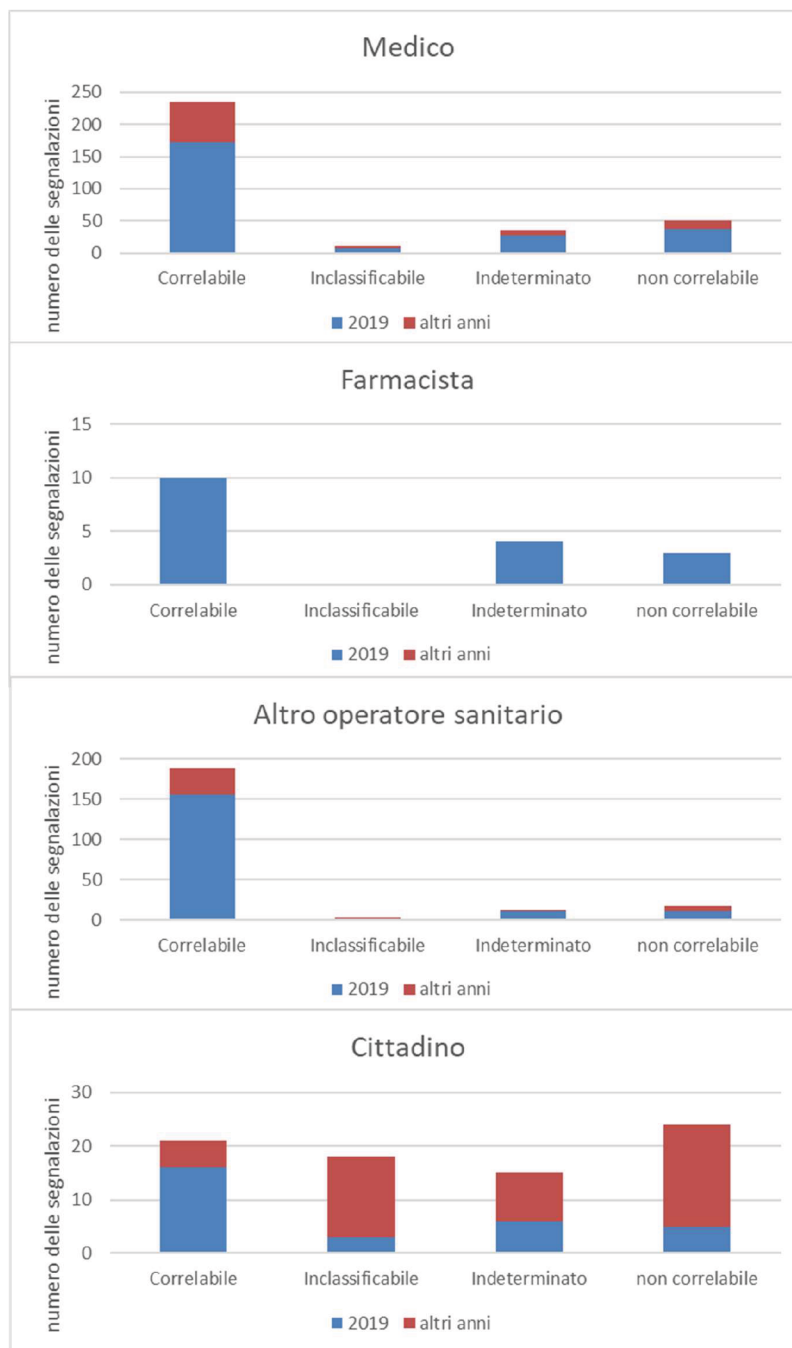
La figura 4 riporta la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nella RNF ed insorte nell'anno 2019 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti di età ≤16 anni. L'esito non è disponibile nel 4,7% delle segnalazioni, nonostante le richieste di follow up. Il 74,9% di queste segnalazioni riporta l'esito "risoluzione completa" e il 14,6% "miglioramento"

Figura 4. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per esito (n. 467)



Nella figura 5 è riportata la distribuzione delle segnalazioni gravi per tutti i vaccini verificatisi nel 2019 (colore blu) o in anni precedenti (colore rosso) in funzione del ruolo causale della vaccinazione (correlabili, non correlabili, indeterminate o inclassificabili), distinta per le varie tipologie di segnalatore.

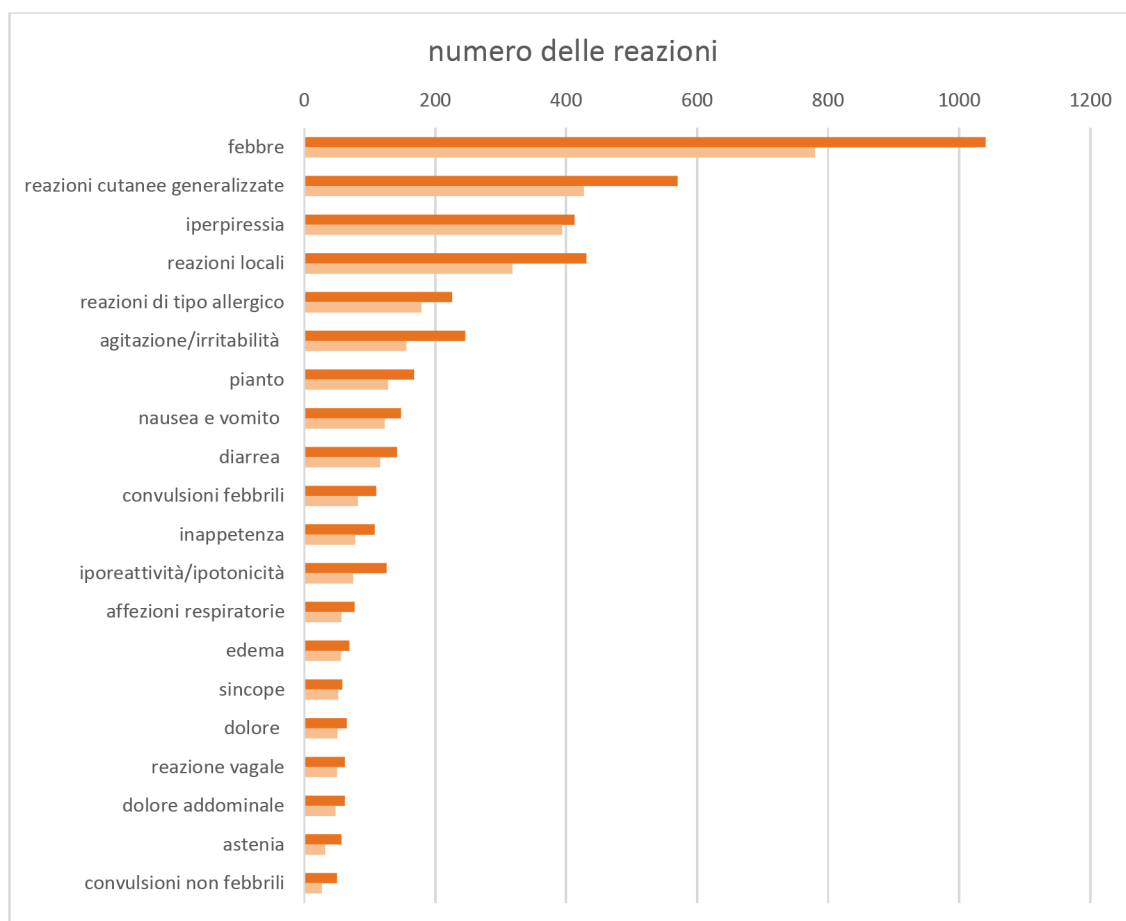
Figura 5. Distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2019 e riferite a eventi insorti nell'anno o in anni precedenti, in funzione del nesso di causalità e delle varie tipologie di segnalatore



Le segnalazioni da figure professionali del sistema sanitario hanno un andamento simile sia in relazione alla segnalazione di sospetti eventi avversi insorti nell'anno o riferiti ad anni precedenti che nella ripartizione di tali eventi in funzione del ruolo causale della vaccinazione. Al contrario, le schede provenienti da cittadino si

caratterizzano per una preponderanza di segnalazioni relative a eventi avvenuti in passato (anche remoto), per lo più non correlabili alla vaccinazione e in molti casi privi di informazioni rilevanti e quindi inclassificabili. Nella figura 6 è descritta la distribuzione delle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti ed insorti nell'anno 2019 per i vaccini dell'obbligo in base al sintomo e/o alla tipologia di evento, definiti attraverso i termini preferiti (*preferred term* o PT) del dizionario MedDRA (vedere Nota Metodologica). Per ogni termine preferito, sono presenti una barra superiore, riferita alle segnalazioni inserite e una inferiore riferita alle segnalazioni inserite e insorte. Poiché una singola scheda può contenere più termini preferiti, la somma delle sospette reazioni avverse non corrisponde al totale dei casi segnalati.

Figura 6. Distribuzione delle segnalazioni inserite n. 2.654 (barra superiore) e insorte n. 2.004 (barra inferiore) nel 2019 per termine preferito (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50).



Indipendentemente dalla data di reazione (2019 o anni precedenti), la frequenza delle diverse tipologie di evento segue lo stesso trend. La reazione avversa più frequentemente descritta è la febbre (>1.000 casi), seguita dalle reazioni cutanee generalizzate, dall'iperpiressia e dalle reazioni locali nel sito di iniezione. Le reazioni di tipo allergico si sono presentate in circa 200 casi e si riferiscono soprattutto a reazioni di tipo cutaneo come orticaria, pomfi, rash cutaneo. Gli eventi avversi allergici con interessamento extra-cutaneo

(laringospasmo, broncospasmo, edema della glottide e shock anafilattico), infatti, sono molto rari e si presentano in media in < 10 casi, a seconda della tipologia di vaccino.

Distribuzione per tipologia di vaccino e correlabilità.

Nella tabella 5 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2019, per tipologia di vaccino e per gravità (vaccini dell'obbligo in soggetti fino a 16 anni di età).

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite ed insorte nel 2019 per tipologia di vaccino e gravità - vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo.

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTaP, Hib, IPV, HBV)					
Inserite 2019	872	206	2	3	1083
Insorte 2019	642	131	2	2	777
Pentavalenti (DTaP, Hib, IPV)					
Inserite 2019	3	-	-	1	4
Insorte 2019	2	-	-	-	2
Pentavalenti (DTaP, Hib, HBV)					
Inserite 2019	-	2	-	-	2
Insorte 2019	-	-	-	-	-
Tettravalenti (DTaP, IPV)					
Inserite 2019	280	49	-	3	332
Insorte 2019	240	40	-	2	282
Trivalenti (DTaP)					
Inserite 2019	50	13	-	-	63
Insorte 2019	38	10	-	-	48
Trivalenti (DT, IPV)					
Inserite 2019	1	-	-	-	1
Insorte 2019	1	-	-	-	1
Bivalenti (DT)					
Inserite 2019	8	1	-	-	9
Insorte 2019	6	1	-	-	7
Monovalenti tetanici					
Inserite 2019	19	1	-	-	20
Insorte 2019	11	-	-	-	11
Monovalenti OPV					
Inserite 2019	-	1	-	-	1
Insorte 2019	-	-	-	-	-
Monovalenti Haemophilus influenzae B					
Inserite 2019	7	1	-	-	8
Insorte 2019	7	1	-	-	8
Monovalenti epatite B					
Inserite 2019	17	6	-	-	23

Insorte 2019	14	5	-	-	19
Monovalenti IPV					
Inserite 2019	4	1	-	-	5
Insorte 2019	3	1	-	-	4
Monovalenti MPR					
Inserite 2019	252	95	-	1	348
Insorte 2019	203	57	-	-	260
Monovalenti MPRV					
Inserite 2019	513	280	-	-	793
Insorte 2019	392	222	-	-	614
Monovalenti varicella					
Inserite 2019	74	19	-	-	93
Insorte 2019	62	17	-	-	79
Monovalenti morbillo					
Inserite 2019	3	-	-	-	3
Insorte 2019	3	-	-	-	3

Nella tabella 6 sono riportati i tassi di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni totali e delle segnalazioni gravi correlabili insorte nell'anno 2019. I tassi sono stati calcolati come descritto nel paragrafo 'Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione'.

Tabella 6. Tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate (segnalazioni totali insorte nel 2019 e segnalazioni gravi correlabili per tipologia di vaccino).

Tipologia di vaccino	N. di segnalazioni	Dosi somministrate 2019	Tasso di segnalazione generale	N. di segnalazioni gravi correlabili	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili
Vaccini dell'obbligo in soggetti fino a 16 anni di età	2004	5.014.316	40,0	353	7,0
Esavalenti	777	2.427.797	32,0	100	4,1
Pentavalente DTaP-HiB-IPV	2	3.321	60,2	-	
Tetavalente (DTaP, IPV)	282	718.315	39,3	27	3,8
Trivalente (DTaP)	48	185.796	25,8	6	3,2
Trivalenti (DT, IPV)	1	9.585	10,4	-	
Bivalente DT	7	144.144	4,9	1	0,7
Monovalenti tetanici	11	74.893	14,7	-	
Monovalenti H. influenzae B	8	31.875	25,1	1	3,1
Monovalenti epatite B	19	38.453	49,4	2	5,2
Monovalenti IPV	4	38.279	10,4	-	
Monovalenti MPR	260	457.110	56,9	36	7,9
Monovalenti MPRV	614	639.945	95,9	181	28,3
Monovalenti varicella	79	243.257	32,5	11	4,5
Monovalenti morbillo	3	478	627,6	-	

Segnalazioni per tipologia di vaccino

Vaccini esavalenti

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini esavalenti sono 777 su un totale di 1083 segnalazioni inserite, di cui 642 (82,6%) definite come non gravi e 133 (17,1%) come gravi (in 2 casi non è riportata la gravità), con un tasso di segnalazione di 32,0 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). 280 casi (25,8%) si sono verificati negli anni precedenti e 26 (2,4%) non riportano la data della reazione avversa. Come atteso in base al calendario vaccinale, la maggior parte delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (90,9%).

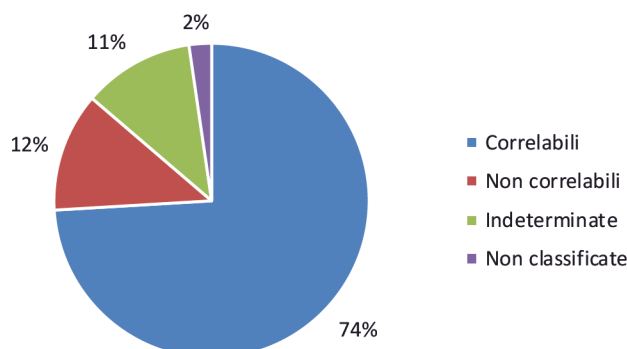
Si precisa che due schede considerate nella descrizione dell'andamento delle segnalazioni a vaccino esavalente nel Rapporto Vaccini 2019, relativo a tutti i vaccini e tutte le classi d'età, sono state escluse dalla presente analisi in quanto riferite a soggetti d'età diversa rispetto all'intervallo qui considerato (≤ 16 anni). Nella figura 7 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 50).

Figura 7. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (1083) per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50).



La distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi insorte nel 2019 è riportata in figura 8.

Figura 8. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 133)



Sul totale di 133 reazioni gravi, 100 (75,2%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 15 (11,3%) sono risultate non correlabili, 15 (11,3%) indeterminate e 3 (2,3%) non classificabili, con un tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili di 4,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, il 78% riporta come esito la “risoluzione completa” dell’evento, il 16% “miglioramento”, il 3% “non ancora guarito” e il 3% “non disponibile”.

Due segnalazioni di reazione avversa grave a vaccino esavalente insorta nell’anno, riportano l’esito decesso. Nel dettaglio, il primo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 2 mesi e di sesso maschile, vaccinato con esavalente, anti-pneumococcico e anti-rotavirus, rinvenuto nella notte in arresto cardiocircolatorio con liquido bianco in bocca che farebbe ipotizzare una morte da soffocamento *ab ingestis*. L’esito dell’autopsia eseguita nell’ambito delle indagini giudiziarie ha determinato un quadro di polmonite interstiziale linfocitaria. Il nesso di casualità con le vaccinazioni è risultato non correlabile. Il secondo caso (segnalazione spontanea) è relativa ad un paziente di 5 mesi di sesso maschile, vaccinato con esavalente e anti-pneumococcico assieme alla sua gemella. La mattina successiva alla vaccinazione il paziente veniva ritrovato esanime in culla per arresto cardiocircolatorio in sospetta sepsi. L’esito dell’autopsia non è ancora stato reso noto a causa del segreto istruttorio. Dalle informazioni di follow up, risulta che la gemella del paziente a cui si riferisce la segnalazione è risultata affetta da infezione antecedente alla vaccinazione. Sulla base degli elementi disponibili il nesso di causalità è risultato non correlabile.

Nella figura 9, è riportata la distribuzione per termine preferito delle 100 segnalazioni gravi correlabili, insorte nell’anno 2019 per i vaccini esavalenti.

Figura 9. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 (n. 100).



L’iperpiressia (temperatura corporea $\geq 39,5$) rientra fra le reazioni avverse ai vaccini da considerare gravi, in accordo con la lista degli Important Medical Events, pubblicata e periodicamente aggiornata da EMA. Alcuni casi di febbre e di reazioni locali nel sito di inoculazione sono stati considerati gravi per la presenza di altri eventi nella segnalazione che hanno comportato l’ospedalizzazione del paziente o hanno influenzato la

percezione del segnalatore. In generale, gli eventi avversi correlabili alla vaccinazione con esavalente osservati sono comunque presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e sono pertanto definiti come eventi avversi noti, la cui relativa frequenza è attesa.

Nella Tabella 7 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino esavalente.

Tabella 7. Vaccini esavalenti: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019.

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	2,1
febbre	0,6
diarrea	0,5
reazione cutanea generalizzata	0,5
nausea e vomito	0,5
convulsioni febbrili	0,4
iporeattività	0,3
reazione locale	0,3
reazione cutanea vasomotoria	0,3
pianto	0,2

Vaccini pentavalenti

Vaccino pentavalente DTaP-HiB-IPV (difterite-tetano-pertosse-poliomielite-haemophilus influenzae B).

Nel 2019 sono state inserite 2 segnalazioni di sospette reazioni avverse non gravi al vaccino pentavalente DTaP-Hib-IPV insorte nell'anno e relative a soggetti in età ≤ 16 anni (tutte definite non gravi), su un totale di 4 casi inseriti. Si tratta di due casi di febbre (temperatura corporea $\leq 39,5$) con risoluzione spontanea entro le 24 ore.

In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle sospette reazioni avverse ai vaccini pentavalenti (60,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate) risulta poco attendibile per la bassa esposizione a questo vaccino che influenza la stima rispetto allo standard delle 100.000 dosi.

Vaccino pentavalente DTaP-IPV-HBV (difterite-tetano-pertosse-poliomielite-epatite B).

Nel 2019 sono state inserite 2 segnalazioni di sospette reazioni avverse per questo vaccino (non più autorizzato in Italia), entrambe riferite ad anni precedenti e pertanto, non valutabili ai fini di questa relazione.

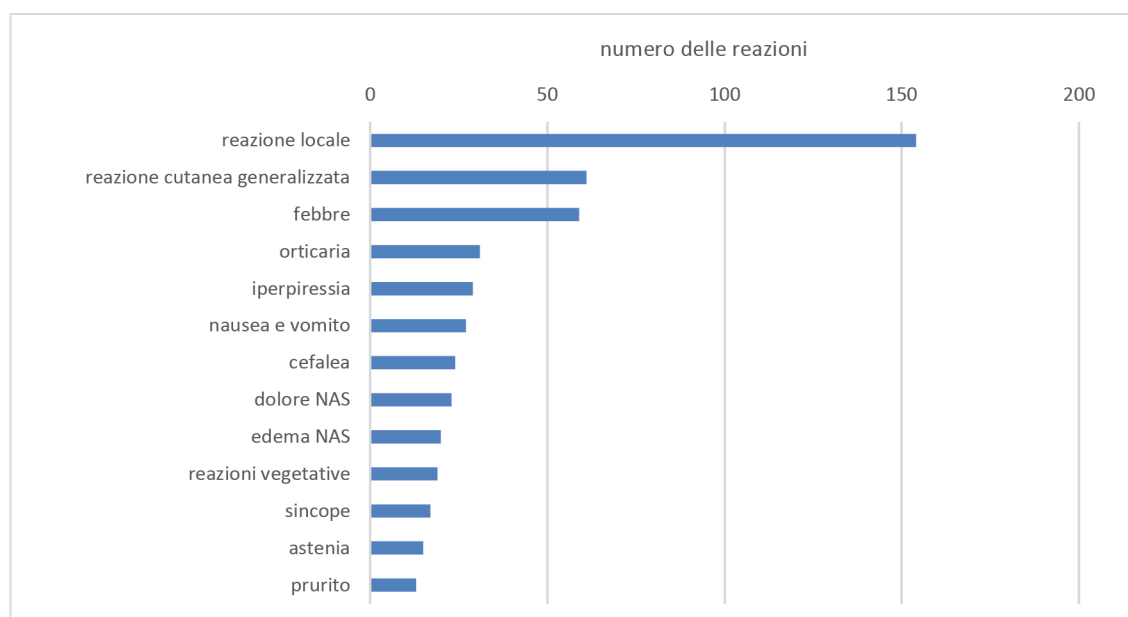
Vaccino tetravalente (DTaP-IPV, difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite)

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini tetravalenti nei soggetti in età pediatrica (≤ 16 anni) sono 282, di cui 240 segnalazioni (85,1%) definite come non gravi, 40 (14,8%) come gravi e 2 (0,9%) non

definite, con un tasso di segnalazione di 39,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità.

Nella figura 10 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 10).

Figura 10. Vaccini tetravalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <10).

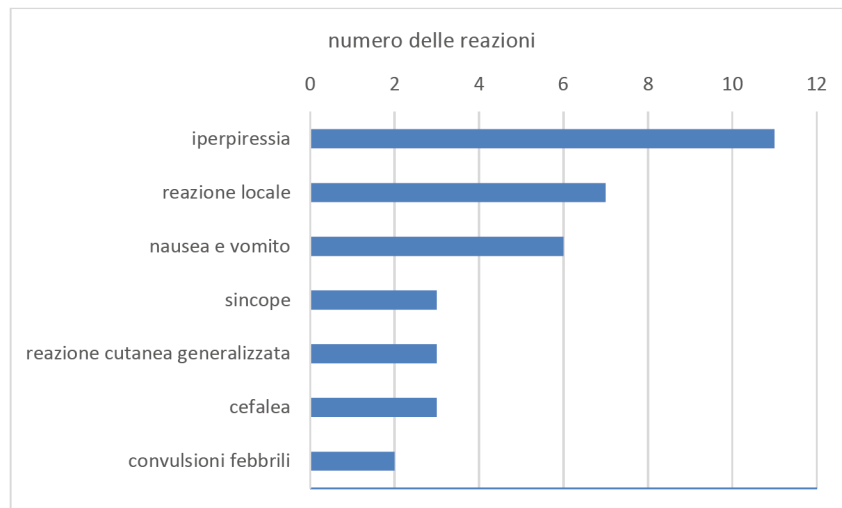


Le sospette segnalazioni di reazioni avverse principali che sono state segnalate con una frequenza inferiore a 10 casi sono rappresentate da irritabilità (7 casi), iporeattività (6 casi) e convulsioni febbrili (5 casi).

Sul totale di 40 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti, 27 (67,5%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 8 (20,0%) sono risultate non correlabili e 5 (12,5%) indeterminate, con un tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili di 3,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni correlabili è riportato in figura 11.

Figura 11. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini DTaP-IPV inserite e insorte nel 2019 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



Le reazioni locali definite come gravi sono associate ad altri termini preferiti riferiti ad eventi clinicamente più rilevanti o possono aver determinato una limitazione funzionale dell'arto che ha influenzato la percezione di gravità. I casi di sincope si riferiscono ad episodi di ipotensione con perdita di coscienza verificatisi nell'immediatezza della vaccinazione e rientrano fra le reazioni emotive all'inoculazione. Non sono stati osservati eventi avversi correlabili alla vaccinazione DTaP-IPV non noti, ovvero non descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate stimata dell'iperpiressia a vaccini tetravalenti è di 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, quello delle reazioni locali gravi nel sito di inoculazione di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate, quello della sincope associata all'inoculazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate e quello delle convulsioni febbrili di 0,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini trivalenti misti

Vaccini trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP).

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini trivalenti DTaP sono 48, di cui 38 (79,2%) definite come non gravi e 10 (20,8%) gravi, con un tasso di segnalazione di 25,8 per 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal ruolo causale del vaccino. Come atteso in base alla bassa esposizione, il tasso generale di segnalazione risulta poco attendibile per effetto della bassa rappresentatività del numero degli esposti e della conseguente sovrastima statistica.

Nella figura 12 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 3).

Figura 12. Vaccini trivalenti DTaP: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <3).



Oltre alla febbre ed alle reazioni locali, le reazioni cutanee generalizzate sono state segnalate più frequentemente e sono prevalentemente rappresentate da reazioni eritematose o pseudo-esantematiche. Sul totale di 10 segnalazioni gravi, 6 (60,0%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 1 (10,0%) non correlabile, 1 indeterminata (10,0%) e 2 inclassificabili (20,0%). La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni correlabili è riportata in figura 13.

Figura 13. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini DTaP inserite e insorte nel 2019 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



In ordine di frequenza, le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili ai vaccini trivalenti DTaP sono rappresentate da convulsioni febbrili, iperpiressia, febbre e orticaria. Raramente (1 solo caso) sono state osservate reazioni vagali e reazioni locali al sito d'inoculazione. Come noto dalla letteratura, le convulsioni febbrili non sono direttamente correlabili alla vaccinazione ma si verificano a seguito della febbre post-vaccino in soggetti predisposti.

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili (n. 10) è di 5,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccini DTaP. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle convulsioni febbrili, dell'iperpiressia e della febbre è di in 1,1 caso ogni 100.000 soggetti vaccinati, laddove quella delle ADR meno comuni come l'orticaria è di 0,5 casi ogni 100.000 soggetti vaccinati.

Vaccini trivalenti difterite-tetano-poliomielite (DT-IPV).

Nel 2019, è stata inserita una sola segnalazione non grave di sospetta reazione avversa a vaccino trivalente DT-IPV insorta nell'anno in un soggetto di 4 anni, relativa a febbre ed eritema con esito risoluzione completa.

Vaccini bivalenti difterite-tetano (DT)

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT) nei soggetti in età pediatrica (≤ 16 anni) sono 7, di cui 6 non gravi e solo una definita grave. Quest'ultimo caso si riferisce ad un soggetto con episodio ipotensivo-iporesponsivo e il nesso di causalità è correlabile. Nei rimanenti casi non gravi, sono state osservate febbre e cefalea.

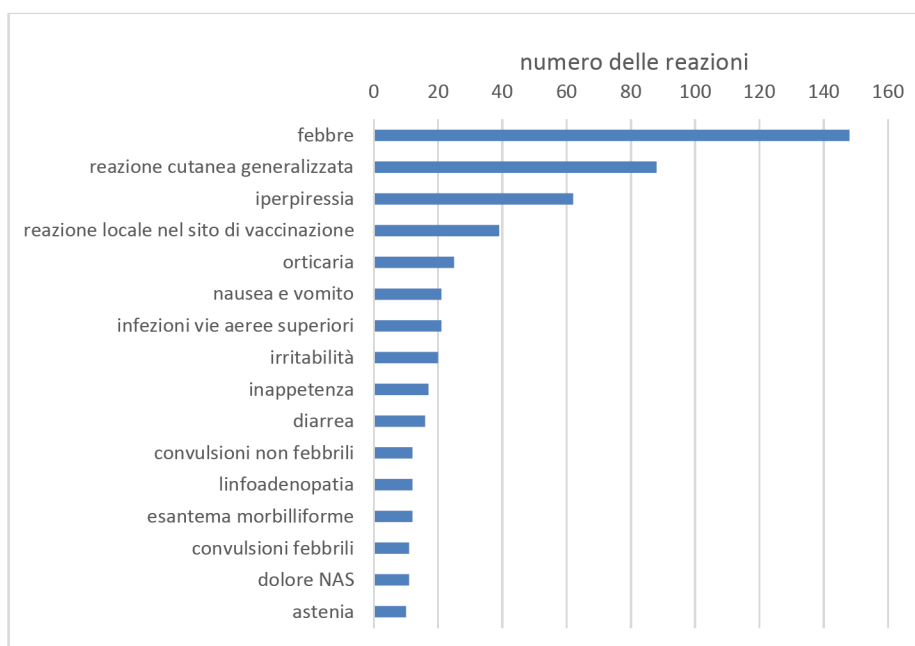
Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse a vaccini DT è di 4,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il tasso di segnalazione riferito a reazioni avverse gravi correlabili (n. 1) è di 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccini DT.

Vaccini trivalenti morbillo-parotite-rosolia (MPR)

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini morbillo-parotite-rosolia sono 260, di cui 203 (78,1%) definite come non gravi e 57 (21,9%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 56,8 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

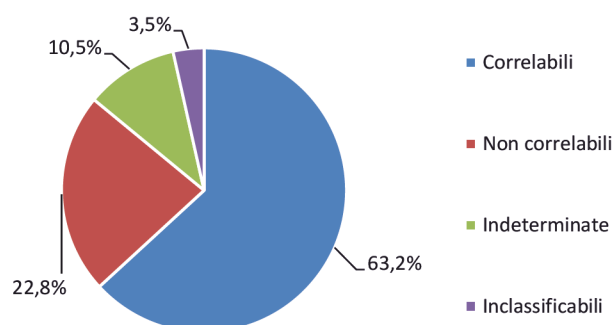
Nella figura 14 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 10).

Figura 14. Vaccini trivalenti MPR: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 10)



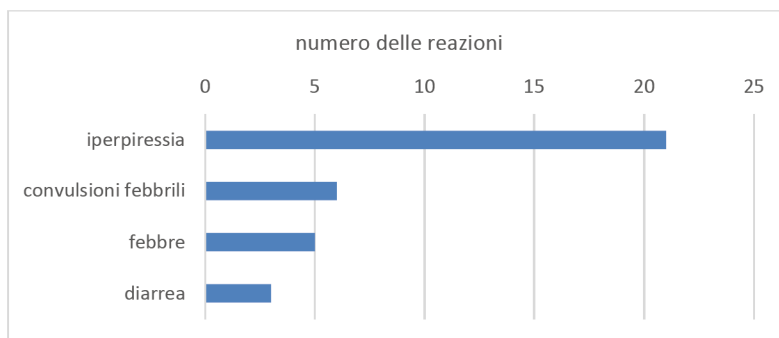
Sul totale di 57 sospette reazioni avverse gravi, 36 (63,2%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 13 (22,8%) sono risultate non correlabili, 6 (10,5%) indeterminate e 2 (3,5%) non classificabili, con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 7,9 ogni 100.000 dosi somministrate (figura 15).

Figura 15. Distribuzione per esito delle sospette reazioni avverse gravi ai vaccini MPR inserite e insorte nel 2019 nella popolazione di età ≤ 16 anni (n=57)



La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni gravi correlabili è riportata in figura 16.

Figura 16. Vaccini trivalenti MPR: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 2)



In generale, gli eventi avversi correlabili alla vaccinazione con MPR osservati sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (rappresentando eventi avversi noti).

Nella Tabella 8 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino MPR.

Tabella 8. Vaccini MPR: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019.

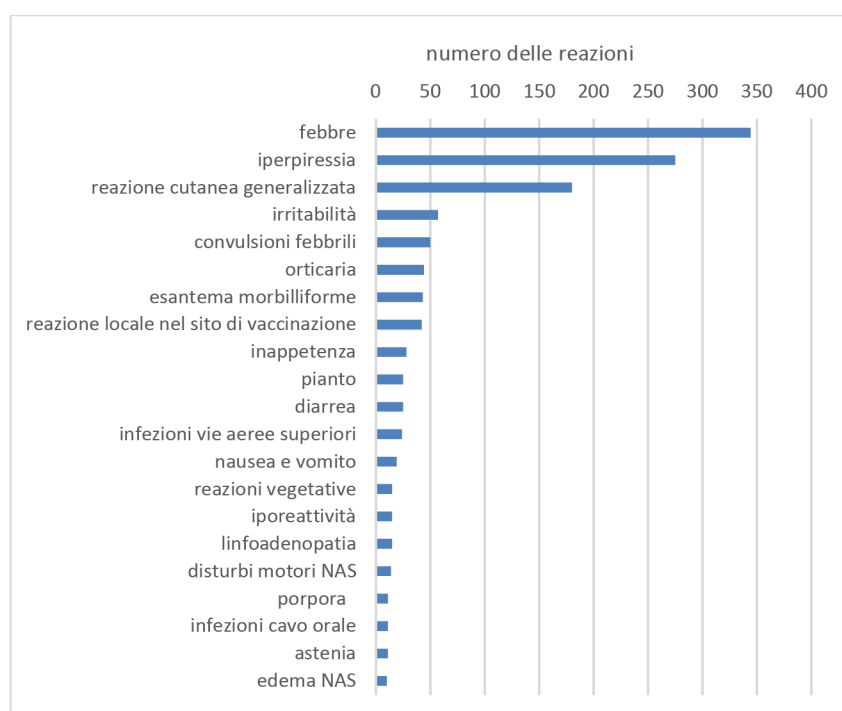
Termine preferito	Tasso di segnalazione
iperpiressia	4,6
convulsioni febbrili	1,3
febbre	1,1
diarrea	0,6

Vaccini tetravalenti morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV)

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini morbillo-parotite-rosolia sono state 614, di cui 392 (63,8%) definite come non gravi e 222 (36,2%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 95,9 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

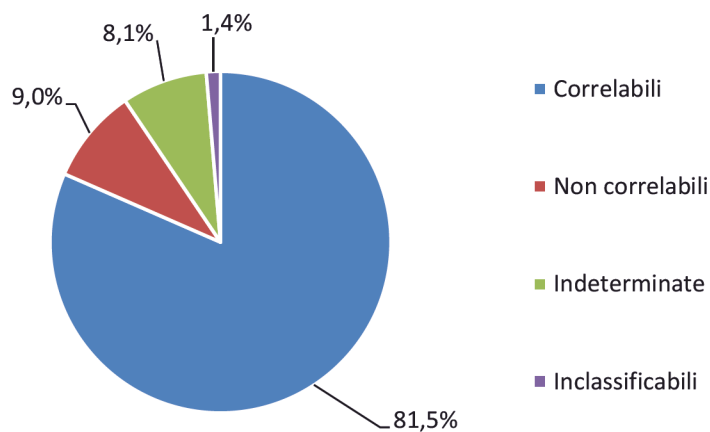
Nella figura 17 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 5).

Figura 17. Vaccini tetravalenti MPRV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 10)



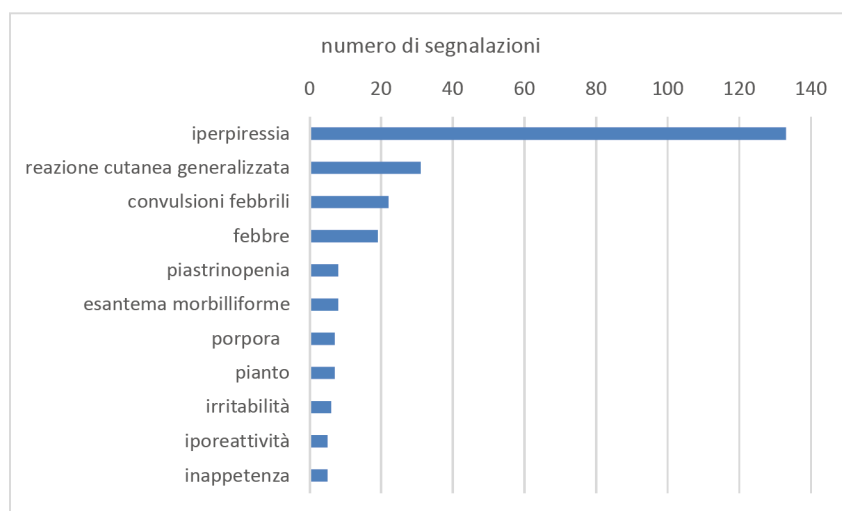
Sul totale di 222 sospette reazioni avverse gravi a vaccini MPRV, 181 (81,5%) sono risultate correlabili, 20 (9,0%) non correlabili, 18 (8,1%) indeterminate e 3 (1,4%) non classificabili, con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 28,3 ogni 100.000 dosi somministrate (figura 18).

Figura 18. Distribuzione per esito delle sospette reazioni avverse gravi ai vaccini MPRV inserite e insorte nel 2019 nella popolazione di età ≤ 16 anni (n=222)



La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni gravi correlabili è riportata in figura 19.

Figura 19. Vaccini tetravalenti MPRV: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 5).



In generale, gli eventi avversi correlabili alla vaccinazione con MPR osservati sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (rappresentando eventi avversi noti).

Nella Tabella 9 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino MPRV.

Tabella 9. Vaccini MPRV: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019.

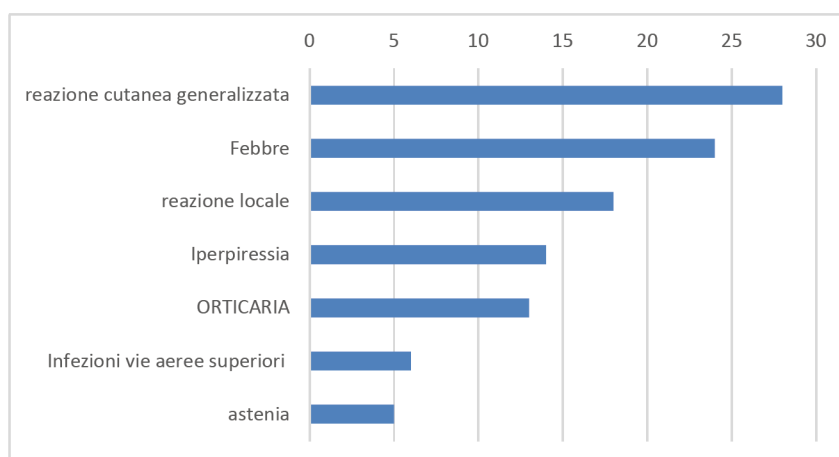
Termine preferito	Tasso di segnalazione
iperpiressia	20,7
reazione cutanea generalizzata	4,8
convulsioni febbrili	3,4
febbre	2,9
piastrinopenia	1,2
eruzione morbillosa	1,2
porpora	1,1
pianto	1,1
irritabilità	0,9
iporeattività	0,8
inappetenza	0,8

Monovalenti antivariella (V)

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 per i vaccini antivariella sono 79, di cui 62 (78,5%) definite come non gravi e 17 (21,5%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 32,5 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

Nella figura 20 è riportata la distribuzione degli eventi avversi per segno e/o sintomo riportato nella segnalazione (numero di casi ≥ 3).

Figura 20. Vaccini monovalenti V: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 5)



Sul totale delle sospette reazioni avverse gravi, 9 erano in co-somministrazione con il vaccino MPR e sono state descritte nel paragrafo dedicato. Delle 7 segnalazioni di sospetta reazione avversa grave a seguito della somministrazione del solo vaccino monovalente anti-varicella, 5 sono risultate correlabili e 2 indeterminate, con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 2,1 ogni 100.000 dosi somministrate. Se si considerano

tutte le segnalazioni in cui è presente come sospetto il vaccino anti-varicella, indipendentemente dai vaccini co-somministrati, il tasso di segnalazione delle gravi correlabili (n. 11) è invece pari a 4,5 ogni 100.000 dosi somministrate. L'esito di tali reazioni al momento della segnalazione era la risoluzione completa in tutti i casi.

Vaccini monovalenti batterici

Monovalente anti-tetano (T)

Le segnalazioni insorte nel 2019 e riferite alla popolazione di età ≤ 16 anni per i vaccini monovalenti tetanici sono 11, tutte non gravi, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 14,7 segnalazioni ogni 100.000 dosi.

Indipendentemente dalla gravità, le reazioni avverse più segnalate sono state:

- reazioni nel sito di inoculazione (8 casi)
- iperpiressia (1 caso)
- febbre (2 casi)
- reazioni di ipersensibilità (2 casi)

Monovalenti anti-Haemophilus influenzae B (HiB)

Le segnalazioni insorte nel 2019 e riferite alla popolazione di età ≤ 16 anni per i vaccini monovalenti anti-HiB sono 8, di cui 7 (87,5%) non gravi e 1 (2,5%) grave, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 25,1 segnalazioni ogni 100.000 dosi.

Indipendentemente dalla gravità, le reazioni avverse più segnalate sono state:

- reazioni nel sito di inoculazione (3 casi)
- reazioni di ipersensibilità (3 casi)
- cefalea (1 caso)
- diarrea (1 caso)
- iperpiressia (1 caso)

Il nesso di causalità dell'unica segnalazione di sospetta reazione avversa grave ai vaccini monovalenti anti Hib è risultato correlabile. Si tratta di un caso di vertigine e svenimento a seguito di vaccinazione con vaccino anti-Hib e tetravalente DaTP-IPV il cui esito non è disponibile. Il tasso di segnalazione riferito a reazioni avverse gravi correlabili (n. 1) è di 3,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccini anti-HiB.

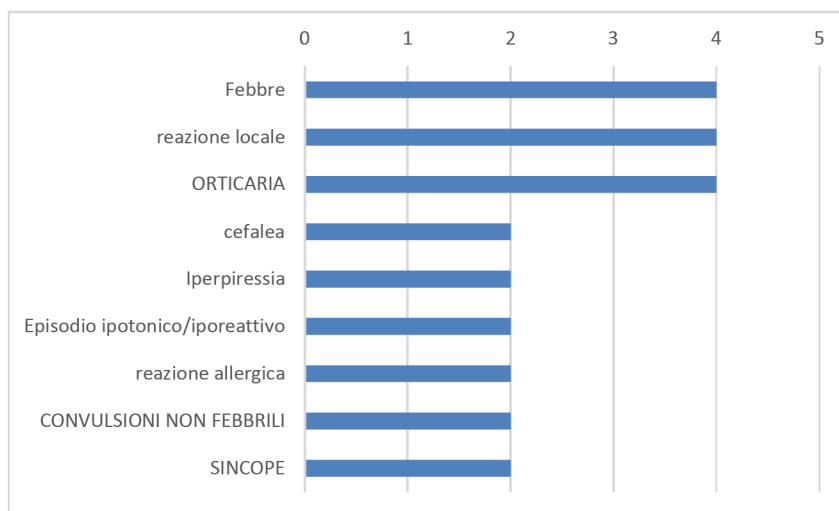
Vaccini monovalenti virali

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Le segnalazioni insorte nel 2019 e riferite alla popolazione di età ≤ 16 anni per i vaccini monovalenti anti-HBV sono state 19, di cui 14 (73,7%) non gravi e 5 (26,3%) gravi, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 49,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi.

Indipendentemente dalla gravità, le reazioni avverse più segnalate sono state quelle al sito di iniezione come descritto nella figura 21.

Figura 21. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-epatite B inserite e insorte nel 2019 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



Delle 5 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti anti-HBV, 2 sono risultate correlabili alla vaccinazione e relative a: un caso di poliradicoloneurite subacuta con difficoltà di deambulazione e ipostenia in un bambino di 3 anni, in miglioramento al momento della segnalazione e risolta al momento del follow up; un secondo caso in un ragazzo di 15 anni, iporesponsivo agli stimoli, astenico e con cefalea, con risoluzione completa al momento della segnalazione. Le poliradicolonevriti acute e subacute sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini anti-HBV con frequenza non nota, in quanto osservate molto raramente. Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili è pari a 5,2/100.000 dosi somministrate.

Monovalenti antipoliomielite inattivati (IPV)

Le segnalazioni insorte nel 2019 e riferite alla popolazione di età ≤ 16 anni per i vaccini monovalenti IPV sono 4, di cui 3 non gravi e una grave, risultata indeterminata al nesso di causalità, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 10,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi.

Indipendentemente dalla gravità, le reazioni avverse più segnalate sono state quelle al sito di iniezione, la febbre e le reazioni cutanee.

Altri vaccini monovalenti virali.

Nel 2019 sono state inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza 3 segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino monovalente anti-morbillo, tutte non gravi, riferite a febbre o orticaria.

Conclusioni

In ottemperanza all'articolo 1, comma 3 bis della legge n. 119 del 31 luglio 2017, sono state descritte nel presente rapporto le segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini utilizzati per adempiere all'obbligo vaccinale nella classe di età interessata dalla norma su citata, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2019. Particolare attenzione è stata posta, come previsto dalla norma, all'analisi delle sospette reazioni avverse risultate correlabili alle vaccinazioni in base alla valutazione del nesso di causalità. Anche quest'anno è stato possibile utilizzare il dato nazionale relativo alle dosi di vaccino somministrate per il calcolo dei tassi di segnalazione, al fine di stimare la frequenza delle segnalazioni e dei sospetti eventi avversi nel contesto della realtà vaccinale. Questo obiettivo è stato raggiunto grazie alla collaborazione tra AIFA, Ministero della Salute, Regioni e Province Autonome e Istituto Superiore di Sanità.

Il tasso di segnalazione non subisce scostamenti significativi rispetto al 2018. I risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino non hanno mostrato nessuna possibile associazione fra sospetti rischi aggiuntivi e vaccini. L'approfondimento dei casi a livello della singola segnalazione e l'andamento generale non suggeriscono, infatti rischi aggiuntivi oltre quelli già noti che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati. La maggior parte delle reazioni avverse osservate è non grave e a risoluzione completa. Le reazioni avverse gravi sono rare e solo alcune di esse sono correlabili alla vaccinazione. Si tratta di reazioni avverse note, già descritte sia negli studi pre-autorizzativi che negli studi post-autorizzativi e di vigilanza post-marketing e riportate nei fogli illustrativi. Tali reazioni si sono verificate, come atteso, in un numero contenuto di soggetti. Molti tassi di segnalazione di reazioni avverse gravi correlabili corrispondono alla frequenza resa nota dagli studi di farmacoepidemiologia. Per altre reazioni avverse, sono stati osservati tassi più bassi rispetto a quanto atteso, dovute fondamentalmente alla non omogeneità del campione studiato.

Da una valutazione globale del triennio 2017-2019, è possibile concludere che, a fronte di un aumento del numero di dosi somministrate, la frequenza delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, raccolte attraverso il sistema nazionale di farmacovigilanza, è rimasto pressoché costante, con oscillazioni non particolarmente significative e attribuibili a programmi di stimolazione alla segnalazione o raccolta attiva di segnalazioni condotti per specifici vaccini in alcune regioni italiane. L'analisi quantitativa e qualitativa non ha evidenziato problematiche di sicurezza diverse da quanto già noto per i vaccini utilizzati per adempiere all'obbligo vaccinale nella classe di età interessata dalla norma.

PAGINA BIANCA

Appendice: normativa di riferimento e note metodologiche

Le attività di vaccinovigilanza sono una competenza specifica dell'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)**, in adempimento alla **normativa europea** in materia di farmacovigilanza e alla relativa legislazione nazionale di recepimento. In qualità di autorità competente nazionale, AIFA si coordina con le altre agenzie regolatorie europee e con l'**Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)** nel monitoraggio dell'uso sicuro dei prodotti medicinali autorizzati sul territorio europeo, compresi i vaccini³.

Il monitoraggio post-marketing della sicurezza dei vaccini si basa essenzialmente sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), all'uopo integrate dallo scambio di informazioni con altre autorità regolatorie a livello internazionale, da studi clinici ed epidemiologici ad hoc, dalla letteratura scientifica in genere, dai piani di gestione del rischio e dai rapporti periodici di sicurezza inviati dalle industrie farmaceutiche per obbligo di legge. L'elaborazione e la valutazione di questi dati avvengono a livello nazionale e comunitario, in accordo con le norme vigenti e attraverso un insieme di procedure e di strumenti armonizzati a livello globale e codificati nel contesto dell'Unione Europea da **specifiche linee guida (Good Pharmacovigilance Practices o GVP)**⁴. Le segnalazioni di sospetti AEFI che si verificano sul territorio nazionale (come tutte le sospette reazioni avverse a farmaci) vengono raccolte attraverso la RNF, istituita nel 2001 e possono essere effettuate da **medici, operatori sanitari in genere e pazienti**, sia *on-line* che inviando il modulo cartaceo debitamente compilato via posta (o fax, o e-mail) al **Responsabile di Farmacovigilanza** della struttura di appartenenza del segnalatore.

Le segnalazioni contenute nel database nazionale confluiscono inoltre nel database europeo **Eudravigilance Data Analysis System (EVDAS)** dell'EMA, che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo provenienti da tutto il mondo e nel sistema **VigiBase del Centro per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci** di Uppsala della **World Health Organization (WHO)**, che raccoglie le segnalazioni che provengono attualmente da 150 paesi in tutto il mondo. La convergenza dei dati nazionali in database più ampi permette di aumentare le dimensioni delle popolazioni studiate e consente di valutare anche AEFI molto rari che non possono essere adeguatamente approfonditi su campioni provenienti da un'area geografica limitata.

Allo scopo di ottimizzare questo insieme complesso di attività, l'AIFA ha istituito nel 2014 un **Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza** che prevede la collaborazione di rappresentanti del **Ministero della Salute**, dell'**Istituto Superiore di Sanità** e dei **Centri Regionali di Farmacovigilanza** e di **Centri Regionali di Prevenzione**, nonché la partecipazione ad hoc di esperti nazionali^{5, 6}.

³ Dir. 2001/83/EU e s.m.i.; Reg. 726/2004/EU e s.m.i.; Reg. 1235/2010/EU; Dir. 2010/84/UE; Reg. 520/2012/EU; D. Lgs. 219/2006 e s. m. i; D. M. della Salute del 30 aprile 2015.

⁴ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

⁵ http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf

⁶ La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi. A cura del gruppo di lavoro sulla Vaccinovigilanza (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/La_Vaccinovigilanza_in_Italia_18.04.2017.pdf)

Nota metodologica

Un evento avverso dopo immunizzazione (adverse events following immunization, AEFI) è un qualsiasi evento di natura medica che occorre dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con la somministrazione del vaccino. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa rappresentano, pertanto, dei sospetti e non la certezza di una relazione causale con il prodotto medicinale (vaccino).

Le reazioni avverse sono inserite in forma codificata attraverso la selezione di un termine del Dizionario MedDRA, il dizionario medico per le attività di regolamentazione che è costituito dalla terminologia medica internazionale elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici (ICH) e continuamente aggiornato. In linea con la precedente relazione, le sospette reazioni avverse sono state valutate e descritte per termine preferito MedDRA che descrive un concetto medico unico ed è utilizzato in fase di recupero e analisi dei dati.

Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possono determinare o concorrere all'insorgenza della reazione. In un'unica segnalazione o caso, inoltre, possono essere riportate più reazioni, quindi il numero dei casi segnalati può non corrispondere al numero delle reazioni. Quanto più elevato è il numero delle segnalazioni, tanto maggiore è la probabilità di riuscire a osservare un evento avverso realmente causato da un vaccino, soprattutto se si tratta di un evento raro. Pertanto, un numero elevato di segnalazioni non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità del vaccino, piuttosto è da considerarsi un indice di buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza e dell'attenzione da parte di operatori sanitari e cittadini alla sicurezza dei vaccini. Gli eventuali segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee devono essere approfonditi al fine di verificare se possa esistere o meno una relazione causale tra l'evento osservato e il vaccino somministrato.

Una reazione è definita grave quando:

- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita
- ha avuto un esito fatale

Una reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze (l'EMA ha pubblicato e aggiorna secondo criteri specificati una lista di eventi considerati rilevanti o lista IME - Important Medically Event)
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come: farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale

- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a: o disturbi congeniti, familiari e genetici o neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi) o infezioni e infestazioni.

La codifica dell'esito della segnalazione prevede le seguenti possibilità: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi". Tra le tipologie di esito alcune sono solitamente attribuite correttamente (più frequentemente "risoluzione completa"), mentre per altre come "risoluzione con postumi" si possono osservare errori di codifica, dal momento che questo esito viene spesso attribuito a soggetti sottoposti ad indagini di approfondimento o a casi di per sé transitori in cui non sono attesi e non sono descritti gli eventuali "postumi" della reazione avversa.

Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate è stato ottenuto rapportando le segnalazioni riferite ad eventi insorti nel 2019 alle dosi somministrate, rese disponibili dalle anagrafi vaccinali regionali per il tramite del Ministero della Salute, sia per tutte le segnalazioni insorte sia per le segnalazioni contenenti eventi avversi gravi e correlabili.

Si fa presente che, in attesa di completare l'implementazione dell'anagrafe vaccinale nazionale, i dati relativi alle dosi provenienti dalle Regioni non sono omogenei, ovvero non è sempre possibile stratificarli e di conseguenza non è stato sempre possibile approfondire questa valutazione in relazione all'età. Questa mancata stratificazione, comunque, non influenza in maniera significativa il calcolo dei tassi di segnalazione per i vaccini indicati esclusivamente nella popolazione pediatrica per i quali le reazioni avverse e le dosi somministrate si riferiscono esclusivamente a soggetti di età inferiore ai 16 anni. Per tutti gli altri vaccini, utilizzati per l'adempimento dell'obbligo vaccinale, le dosi somministrate non si riferiscono esclusivamente alla popolazione pediatrica e i tassi di segnalazione per dose somministrata sono calcolati sull'intera popolazione vaccinata indipendentemente dall'età. Si sottolinea comunque che anche per questi ultimi vaccini la popolazione pediatrica è maggiormente rappresentata, come atteso dal calendario vaccinale descritto nel Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019.

La popolazione adulta rappresenta invece una quota maggiormente rilevante per vaccini come anti tetano ed anti epatite B (HBV), utilizzati non solo per il recupero degli inadempienti, ma anche per la vaccinazione primaria e i richiami nella popolazione generale.

Valutazione del nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità rappresenta un metodo per stimare la probabilità della relazione tra l'esposizione a un prodotto medicinale (nello specifico a un vaccino) e una determinata sospetta reazione avversa. Tale valutazione viene effettuata sulla documentazione clinica di cui si viene in possesso durante l'approfondimento quotidiano delle segnalazioni condotto dall'Agenzia e pertanto, è possibile solo quando si riescono ad ottenere da parte del segnalatore o degli altri attori coinvolti nella gestione dell'evento tutte le informazioni sufficienti a definire il caso e la sua relazione con il vaccino somministrato.

Per ridurre la soggettività di questa valutazione, si utilizza uno specifico algoritmo sviluppato dal Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), in collaborazione con gli esperti dell'Advisory Committee on Causality Assessment Canadese (ACCA), del Comitato Europeo Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication (EU-VAESCO), del progetto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) del Center for Disease Control and Prevention (CDC) statunitense e del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ⁷.

Tale algoritmo si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto dei seguenti fattori:

- relazione temporale fra vaccinazione ed evento;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell'associazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell'evento nella popolazione generale (background di incidenza);
- plausibilità biologica.

Sulla base degli aspetti sopra menzionati è possibile considerare una sospetta reazione avversa come:

1. *"correlabile"*, quando nella documentazione clinica fornita a supporto della segnalazione non ci sono fattori confondenti o altre possibili cause che spiegano l'evento;
2. *"non correlabile"*, quando è presente una condizione clinica o una patologia che da sola è sufficiente a spiegare l'evento;
3. *"indeterminata"*, quando la relazione temporale tra l'evento avverso e la somministrazione del vaccino è plausibile ma non ci sono evidenze a supporto della relazione, o quando le informazioni disponibili sono di non univoca interpretazione al fine di stabilire una relazione causale (ovvero quando i dati clinici che corredano la segnalazione sono a favore sia del ruolo causale che del ruolo non causale del vaccino);
4. *"inclassificabile"*, quando le informazioni cliniche contenute nella scheda di segnalazione non consentono di stabilire quale sia il tipo di reazione avversa verificatasi e quale sia la relazione temporale che la lega al/ai vaccini sospetti.

⁷ http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/investigation/New_aide_mem_causal_assmt.pdf

PAGINA BIANCA



182320184680