

# L'importanza della Vaccinovigilanza

*Maria Loretta Lazzaretto  
Bassano del Grappa (VI)*

*lazzalori@gmail.com*

**DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE**



Lazzaretto Maria Loretta

**74° Congresso Nazionale**

2-7 ottobre 2017

# Agenda

- ✓ Vaccino /farmaco
- ✓ Vaccinovigilanza
- ✓ Reazione avversa  $\neq$  evento avverso
- ✓ Come segnalare un evento avverso
- ✓ Fasi della vaccinovigilanza
- ✓ Comunicazione



# Vaccini

## Informazioni da condividere

1. l'entità dei benefici attesi,
2. i possibili rischi per coloro che si vaccinano
3. il livello di incertezza sui dati disponibili.

I vaccini sono farmaci, e come per tutti i farmaci sono presenti benefici – che consistono nella prevenzione di una malattia – e rischi di insorgenza di eventi avversi.

Come per tutti i farmaci, un vaccino entra in commercio solo quando le autorità regolatorie internazionali, come la European Medicine Agency (EMA) in Europa e la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, hanno verificato che i benefici superano i rischi.

*Traversa G & Raschetti R – Epidemiol Prev. 2015*



# Vaccini

## informazioni da condividere 2

Come per tutti i farmaci, la sorveglianza del profilo beneficio-rischio continua anche dopo l'immissione in commercio,

per verificare se siano presenti eventi avversi rari che non è possibile evidenziare nella fase che precede la commercializzazione, a causa della relativa limitatezza del numero di soggetti coinvolti negli studi.

Nel tempo si riducono, così, anche i margini di incertezza ancora presenti al momento della registrazione.

*Traversa G & Raschetti R – Epidemiol Prev. 2015*



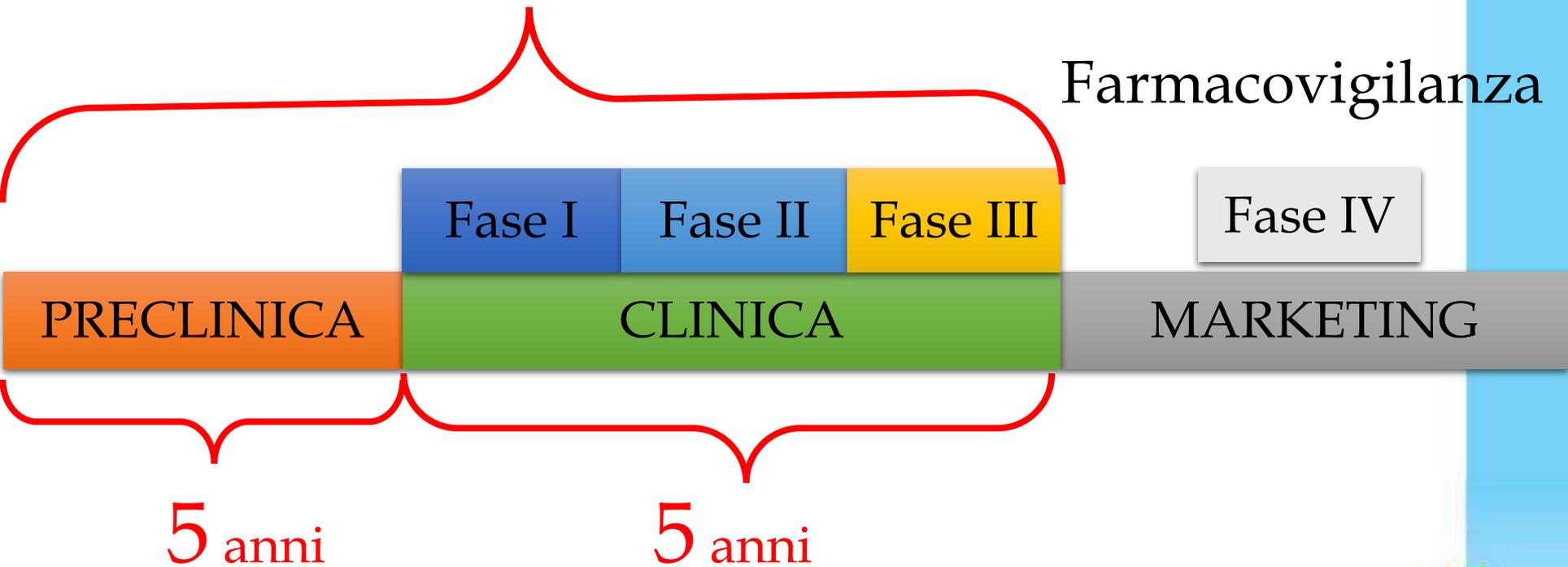
# Vaccini in Europa

**In Europa i vaccini sono disciplinati dalle stesse disposizioni relative ai farmaci e principalmente il Regolamento (EC) N. 726/2004, Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, (EC) Regolamento 1234/2008**



# Le fasi della sperimentazione clinica

## Fase Sperimentale



# Fasi di studio di un vaccino

<b>FASE</b>	<b>Popolazione in Studio</b>	<b>Scopi</b>
<b>1</b>	<b>Alcune decine</b>	<b>Reattogenicità ed immunogenicità a vari dosaggi (formulazioni)</b>
<b>2</b>	<b>Centinaia</b>	<b>Reattogenicità ed immunogenicità nella popolazione bersaglio</b>
<b>3</b>	<b>Centinaia – Decine di migliaia</b>	<b>Efficacia, reattogenicità compresi gli eventi rari</b>
<b>4</b>	<b>Decine di migliaia- milioni</b>	<b>Eventi avversi rari a lungo termine o in particolari gruppi a rischio.</b>



# Farmaco/Vaccinovigilanza



WHO 2002

La scienza e le attività collegate alla identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle **reazioni avverse o di altri problemi collegati ai farmaci**

***Nessun farmaco è sicuro al 100% in tutti gli individui e in tutte le circostanze***





Dal 2012 è operativa la nuova normativa **Europea** in materia di farmacovigilanza

disciplinata dal Regolamento UE 1235/2010, Direttiva 2010/84/UE e dal Regolamento di esecuzione UE 520/2012 –

finalizzata ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza.

Per l'applicazione sono state definite linee guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (GVP, Good Pharmacovigilance Practices)



# Farmaco/Vaccinovigilanza

**La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali :**

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reaction*).
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note
3. valutare i vantaggi di un farmaco/vaccino su altri o su altri tipi di terapia
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.



# Perché sorvegliare i Vaccini?

**MONDO IRREALE**



**MONDO REALE**

Sperimentazioni  
cliniche  
premarketing

Popolazione limitata  
Popolazione selezionata  
Reattogenicità  
Durata del follow-up  
Difficoltà di osservare  
reazioni rare

Pratica medica  
quotidiana

- Numero illimitato di pazienti
- Pazienti non selezionati
- Patologie multiple
- Politerapia



# Metodi della sorveglianza post-marketing



## Descrittivi

### Segnalazione spontanea

Case report, case series



## Analitici

Studi di farmacoepidemiologia (es. Caso-controllo, studi di Coorte) per verificare la relazione causale fra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'evento avverso



# L'importanza della segnalazione spontanea

Nell'identificazione di nuove reazioni avverse l'esperienza ci insegna che i **sistemi di segnalazione spontanea** non possono ancora essere sostituiti da nessun'altra metodologia

*R. Meyboom, Ned Tijdschr Geneeskd 1986*





SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) <i>(da compilare cura del medico degli ospedali sanitari di invio/responsabile di tutti e vigilante della struttura sanitaria d'appartenenza)</i>					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSOGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se l'ospedante è un medico</i>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="radio"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECEDUTO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFETTI NEL NEONATO <input type="radio"/> NON GRAVE		
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in tutti gli ospedali ed in 2 o 3 altri esecuti			10. ESITO <input type="radio"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL .../.../... <input type="radio"/> RISOLUZIONE CON POSTUME <input type="radio"/> MIGLIORAMENTO <input type="radio"/> REAZIONE INVAZIATA O PEGGIORATA <input type="radio"/> DECEDUTO IL .../.../... <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dosato al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="radio"/> NON DISPONIBILE		
11. AZIONI INTRAPRESSE: cosa fare					
12. IN CASO DI SOSPENSIONE COMPIRE I TEMPI DA 15 A 30					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
13. CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE (es. nome della sostanza medicinale)					
A) N. VA DI SOMMINISTRAZIONE		14. LOTTO		15. DESCRIZIONE	
16. DURATA DEL TRATTAMENTO (DAL .../.../... AL .../.../...)					
B) N. VA DI SOMMINISTRAZIONE		17. LOTTO		18. DESCRIZIONE	
19. DURATA DEL TRATTAMENTO (DAL .../.../... AL .../.../...)					
C) N. VA DI SOMMINISTRAZIONE		20. LOTTO		21. DESCRIZIONE	
22. DURATA DEL TRATTAMENTO (DAL .../.../... AL .../.../...)					
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dose di richiamo e fase della somministrazione					
23. IL FARMACO E' STATO SPEDITO		A. si / no		B. si / no	
24. LA REAZIONE E' INSORSA DA DOPO LA SOMMINISTRAZIONE		A. si / no		B. si / no	
25. IL FARMACO E' STATO RISPEDITO		A. si / no		B. si / no	
26. SONO RICOSEMPRE I SINTOMI DOPO LA RICOSEMPERAZIONE		A. si / no		B. si / no	
27. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO:					
28. FARMACO (o CONCOMITANTE) DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
29. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PARTE UFFICINALI, OMOEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ETC. (specificare):					
30. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREESISTENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'eventuale aderenza ai vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
31. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			32. DATI DEL SEGNALATORE		
33. MERCATO DI RIFERENZA O INTERNA	34. PROVA DI LIBERAZIONE	35. NOME E COGNOME			
36. MERCATO OSPEDALIERO	37. FARMACIA	38. SERVIZIO			
39. SPECIALISTA	40. ALTR.	41. N. P. C.	42. EMAIL		
43. DATA DI COMPILAZIONE			44. FIRMA DEL SEGNALATORE		
45. CODICE A.S.L.			46. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

## • Informazioni sul vaccinato e sull'evento segnalato

- ✓ Età, sesso, dati anamnestici inclusa la storia vaccinale, eventuali terapie
- ✓ Dettagli della vaccinazione (data e orario, tipo di vaccino, nome vaccino e lotto, sito di somministrazione, modo e via di somministrazione)
- ✓ Descrizione dell'evento avverso (data e orario di insorgenza, durata, trattamenti, esito)
- ✓ Definizione di caso

## • Informazioni sul vaccino

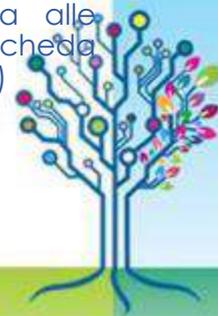
- ✓ Caratteristiche biologiche del vaccino (es. vaccino da virus vivo attenuato)
- ✓ Composizione (es. presenza di adiuvanti, conservanti, stabilizzanti)
- ✓ Scadenza (es. riduzione potency)
- ✓ Difetti di qualità (es. contaminazione)

## • Informazioni sulla vaccinazione

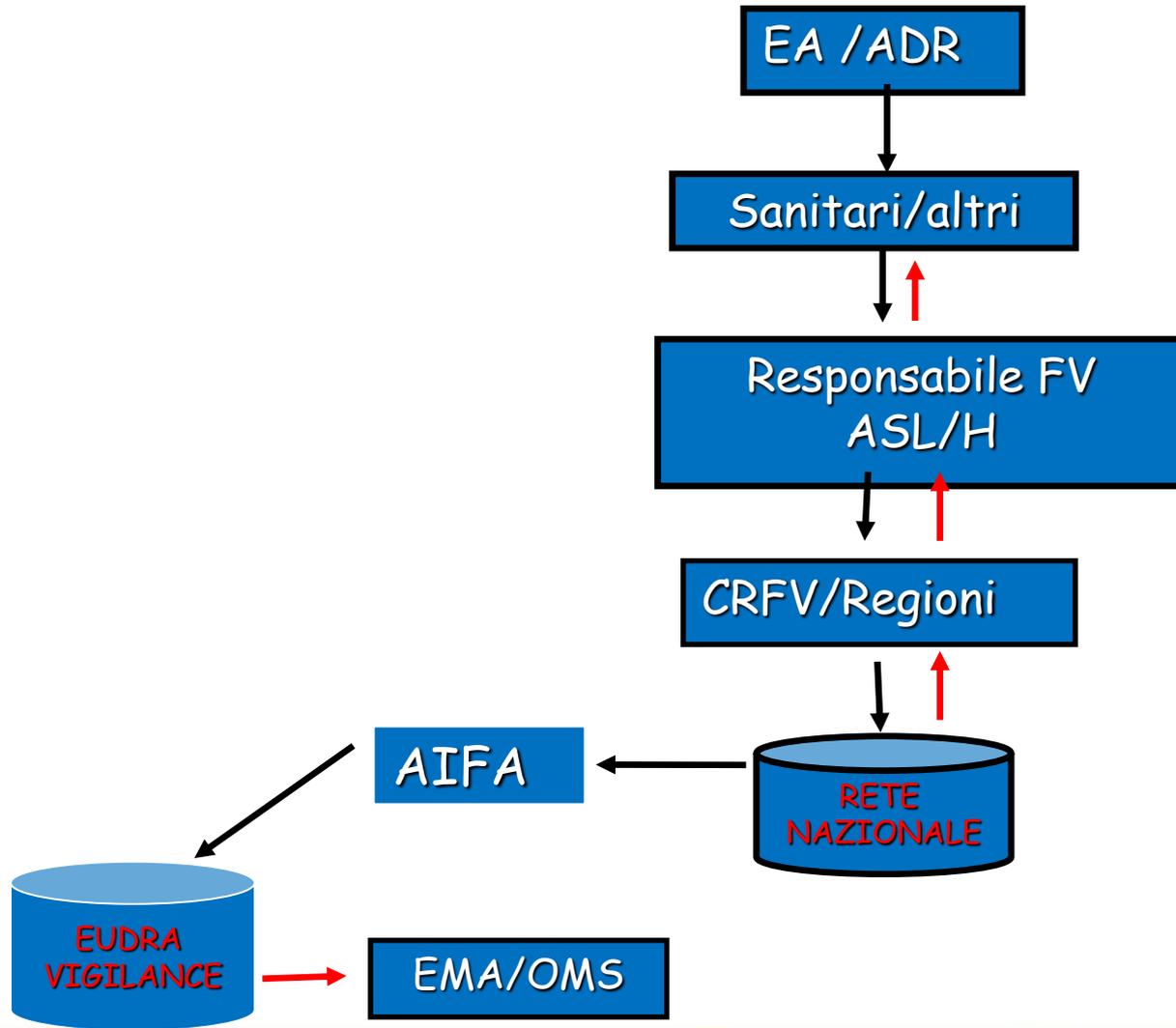
- ✓ Errori di conservazione del vaccino (esposizione al caldo o al freddo)
- ✓ Errori di prescrizione o di non aderenza alle raccomandazioni di uso descritte nella scheda tecnica (es. controindicazione, precauzione)
- ✓ Errori di somministrazione (uso non corretto di diluente, iniezione etc)

## • Fallimenti vaccinali

## • Follow-up



# Iter delle segnalazioni di Evento Avverso & sospetta Reazione Avversa (ADR)



# La segnalazione spontanea

- ✓ Rappresenta l'uso del farmaco/ vaccino nella vita reale
- ✓ Raccoglie i fatti ma anche l'interpretazione dei fatti da parte del segnalatore
- ✓ E' l'unico metodo praticabile per identificare reazioni rare o molto rare
- ✓ Alta sensibilità, bassa specificità
- ✓ Molti limiti e fattori confondenti (nonostante questi si è dimostrata efficace nel sorvegliare i vaccini)

## Vantaggi

- ✓ Non tutte le reazioni vengono segnalate (sottosegnalazione)
- ✓ Mancanza di un preciso denominatore (numero degli esposti)
- ✓ Impossibile ottenere un attendibile dato di incidenza
- ✓ Bassa specificità
- ✓ Spesso necessita di ulteriori studi di farmacoepidemiologia

## Svantaggi



# Reazioni Avverse Da Farmaci/Vaccini

## REAZIONE AVVERSA DA FARMACI/VACCINI (EMA)

(Direttiva 2010/84/EU del Parlamento e del Consiglio Europeo)

**Una risposta ad un medicinale/vaccino che provoca danno e che sia non intenzionale.**

L'abbreviazione di Reazione Avversa da Farmaci/Vaccini maggiormente utilizzata è **ADR** (Adverse Drug Reaction)

“Reazione in questo contesto significa che una relazione causale tra un medicinale/vaccino ed un evento avverso è almeno ragionevolmente possibile.”



# Frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADR)

- Circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa  
*Ann Pharmacother. 2007 41(9):1411-26*
- Il 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una ADR  
*Arch Intern Med. 2008 22;168(17):1890-6*
- Il 6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una ADR  
*PLoS ONE. 2009;4(2):e4439*



# Reazioni Avverse da Farmaci/Vaccini

Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,

- ✓ Agli errori terapeutici
- ✓ Agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio,
  - Incluso il sovradosaggio
  - L' uso improprio
  - L' abuso del medicinale
- ✓ Nonché associato all'esposizione per motivi professionali.



# EVENTO AVVERSO

Qualsiasi evento medico non desiderato che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico cui venga somministrato un medicinale, e che non necessariamente abbia una relazione di causalità con il trattamento stesso.

**EVENTO AVVERSO**  
Non implica causalità



**diagnosi**

**REAZIONE AVVERSA**  
Implica un nesso di causalità



# Obiettivi della sorveglianza post-marketing

Evidenziare “**segnali d’allarme**”



**eventi avversi**, correlati all’uso di vaccini e/o farmaci, **non noti o non completamente documentati in precedenza in termini di natura clinica, severità o frequenza,**



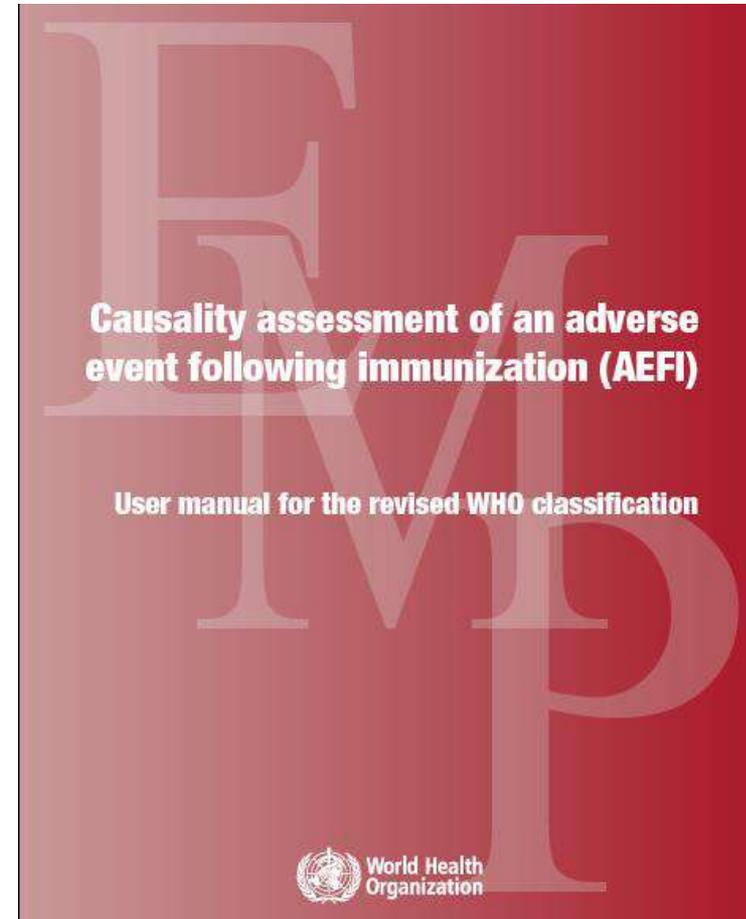
# OMS

## *Casualty Assessment*

In Italia la valutazione del nesso di causalità viene fatta generalmente

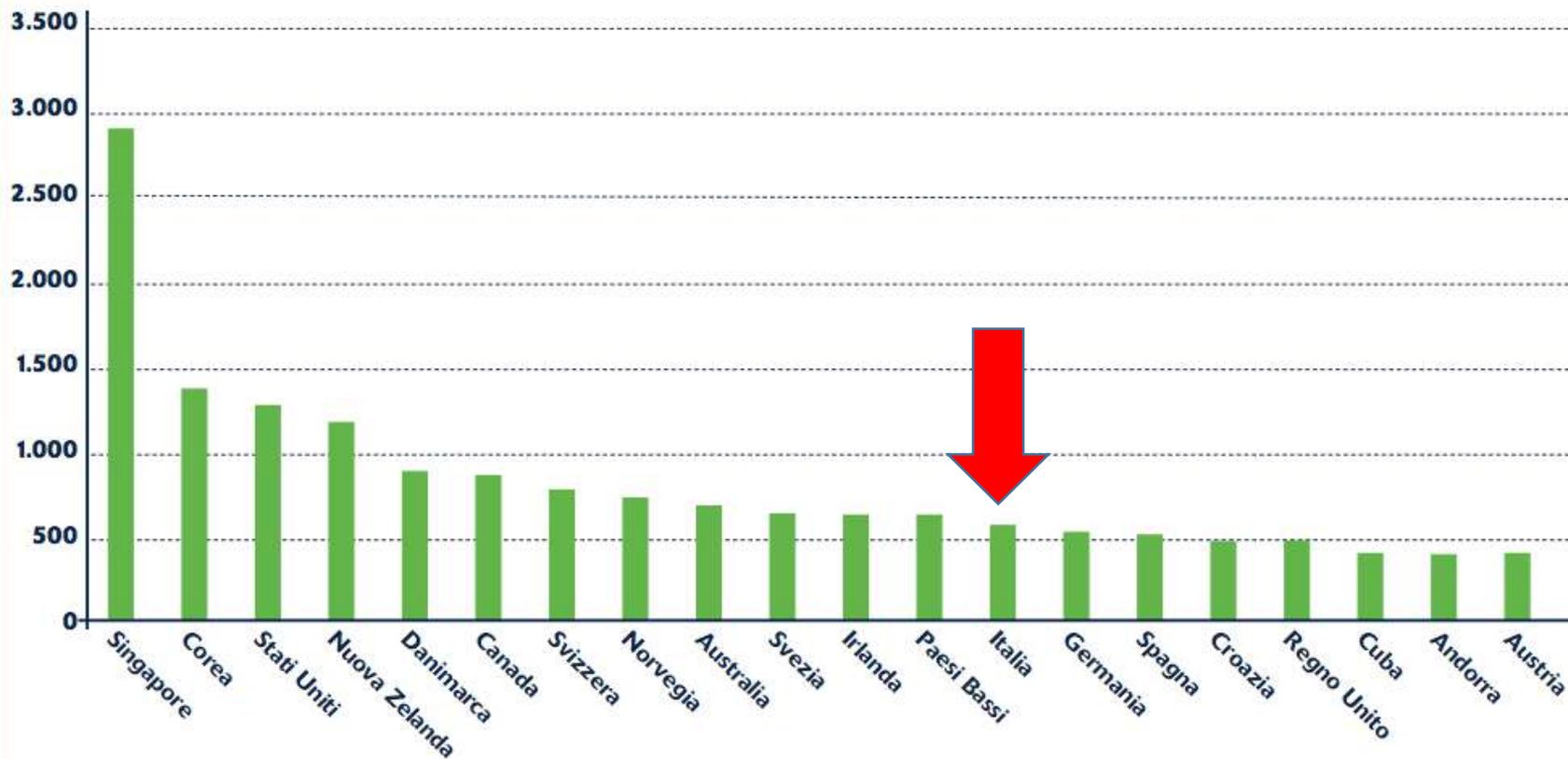
dai CRFV

utilizzando la procedura per il *causality assessment* dell'OMS



# Segnalazione spontanea in alcuni Paesi nel 2014

Figura 1. Numero di report nel database dell'OMS per milione di abitanti e per anno tra marzo 2009 e marzo 2014

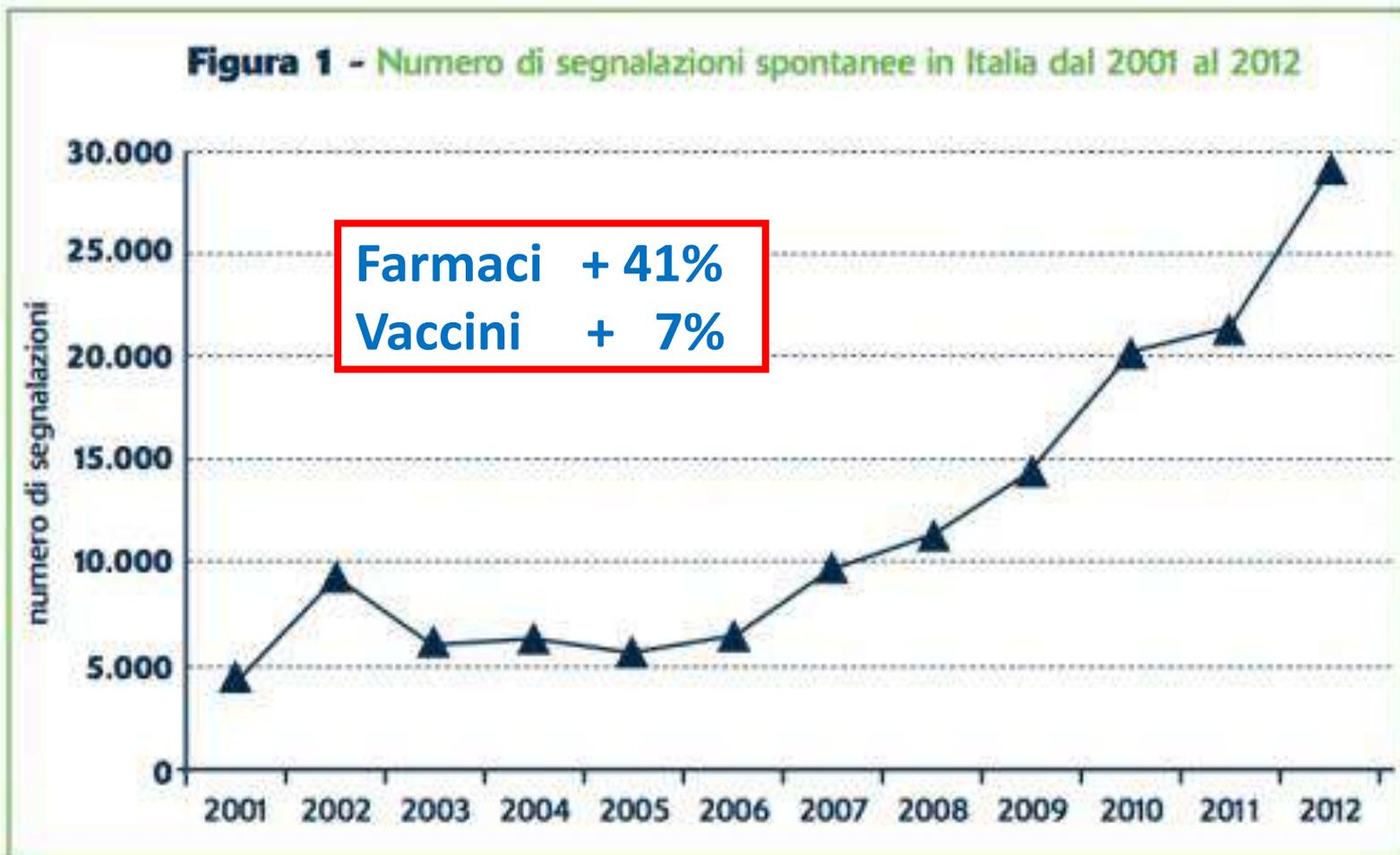


tratta da <http://www.who-umc.org/graphics/28089.pdf>

Focus Farmacovigilanza 2014;82(5):2



# Segnalazione spontanea in Italia dal 2001 al 2012



**Tasso di segnalazione nel 2012: 489 segnalazioni/milione di ab.**  
***Focus Farmacovigilanza 2013;76(5):2***



# Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antiinfluenzali stagione influenzale 2014-15

Fascia d'età (anni)	N. totale	% gravi
< 2	3	33,3
2-11	15	26,7
12-17	4	25,0
18-65	110	18,2
> 65	258	57,0
<b>Totale</b>	<b>390</b>	<b>44,4</b>

Fonte	Segnalazioni totali	
	N.	%
Specialista	1.443	38,3
Altre figure professionali	1.064	28,2
Medico ospedaliero	470	12,5
Infermiere	234	6,2
Medico di medicina generale	203	5,4
Pediatra di libera scelta	177	4,7
Paziente/Cittadino	77	2,0
Farmacista	62	1,6
Forze armate	7	0,2
Azienda farmaceutica	4	0,1
Altro	2	0,1
Non definito	29	0,8
<b>Totale</b>	<b>3.772</b>	



Vaccino	N.	% su vaccini (1468)	% su schede (1154)	Dosi somministrate §
MenB	509	34,7	44,1	147.279

## Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente - Canale Verde 2017.

TdaP-IPV *	35	2,4	3,0	75.529
HPV	26	1,8	2,3	73.541
INF °	24	1,6	2,1	771.083
PV23	21	1,4	1,8	1.687
dT	15	1,0	1,3	29.654
TT	12	0,8	1,0	32.028
DTaP-IPV ^	4	0,3	0,3	7.820
TBE	4	0,3	0,3	6.130
YF	4	0,3	0,3	3.633
Rotavirus	4	0,3	0,3	6.440
HAV	4	0,3	0,3	23.377
HBV	3	0,2	0,3	11.371
TdaP	2	0,1	0,2	13.575
HIB-DTaP-IPV	2	0,1	0,2	620
Men-C	2	0,1	0,2	328
Rabbia	2	0,1	0,2	718
DTaP	1	0,1	0,1	679
HAV-HBV	1	0,1	0,1	1.139
Zoster	1	0,1	0,1	125
Tifo orale	1	0,1	0,1	2.989
HiB	1	0,1	0,1	1.103
<b>Totale</b>	<b>1468</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>	<b>1.655.354</b>

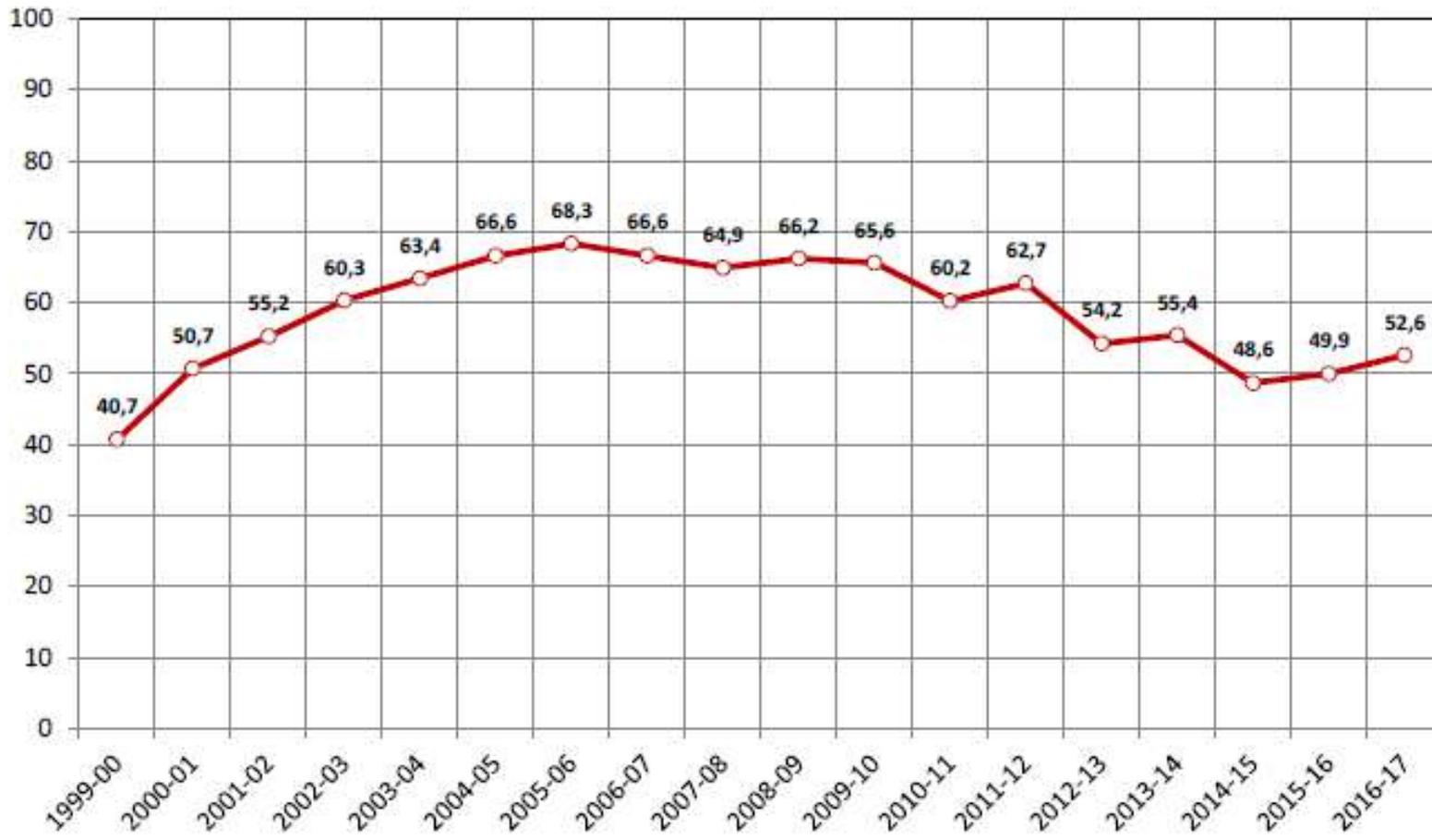
§ Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 29/5/2017 ° Dosi riferite alla campagna vaccinale 2016-17; specialità Agrippal S1 (2), Fluad (1), Fluarix (3), Fluarix Tetra (6), Influvac S (10), Intanza (2)

\* specialità Polioboostrix®

^ specialità Tetravac®



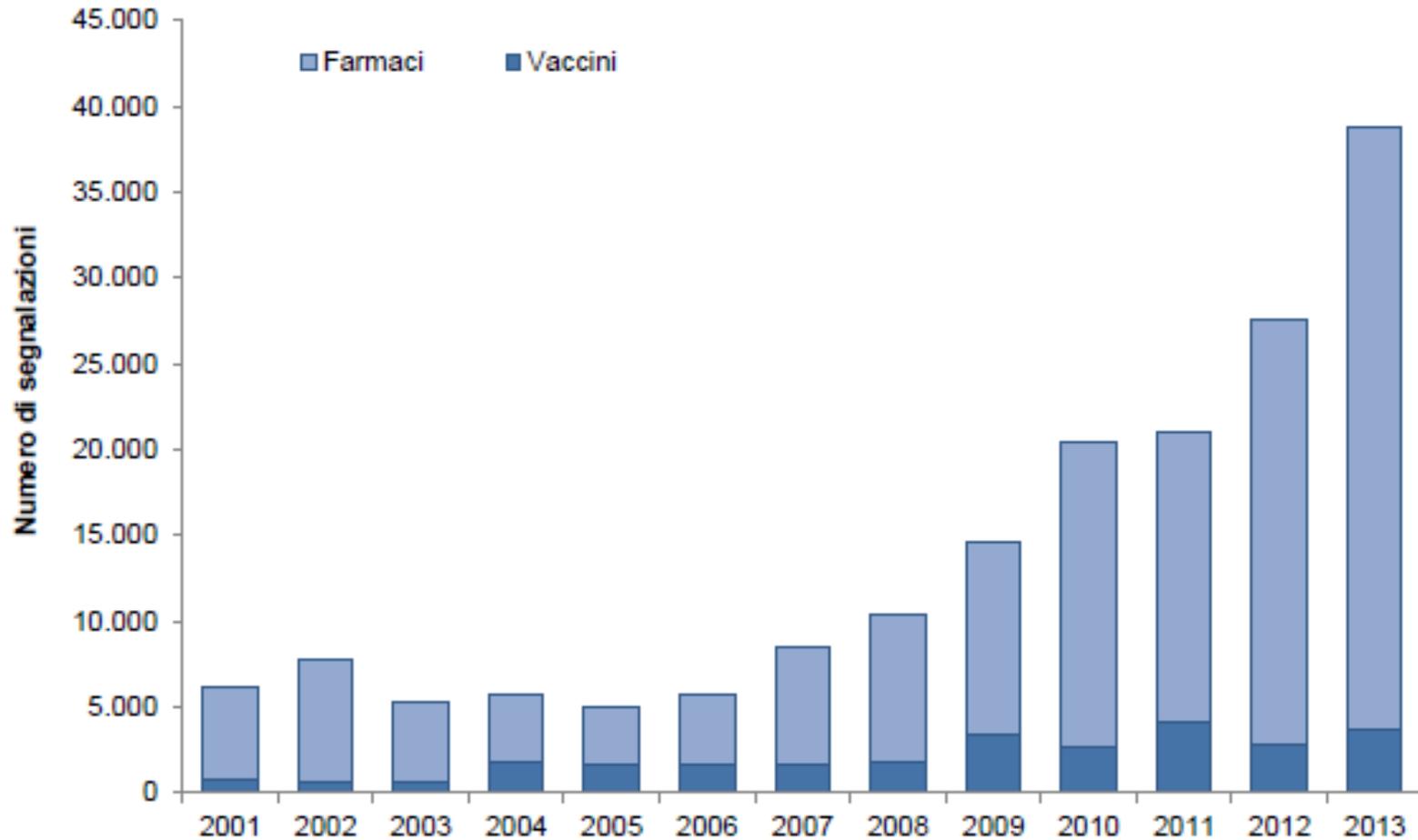
# Copertura vaccinale per influenza in Italia negli ultrasessantacinquenni stagione 1999/00 – 2016-17



**Prevenzione e controllo dell'influenza raccomandazione per la stagione 2017-2018 –  
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute**



# Rapporto AIFA 2013



# Vaccino antiinfluenzale distribuzione per SOC

## Rapporto vaccino sorveglianza in Italia 2013 (AIFA)

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>	
	2012-13	2013-14
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	58,9	61,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,5	21,8
Patologie del sistema nervoso	22,5	19,4
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	18,2	17,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	8,8	11,7
Patologie gastrointestinali	8,4	9,7
Infezioni e infestazioni	7,7	6,3
Patologie vascolari	5,6	4,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,8	2,4
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,8	1,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,4	1,9
Disturbi del sistema immunitario	0,7	1,9
Esami diagnostici	2,1	1,5
Patologie cardiache	2,8	1,0
Patologie dell'occhio	0,4	1,0
Patologie renali e urinarie	2,8	1,0
Patologie epatobiliari	-	0,5
Disturbi psichiatrici	2,5	-
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1,1	-
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,7	-

<sup>^</sup> 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



# Comunicazione

(PNPV 2017-2019)

- ✓ Comunicazione per la popolazione
- ✓ Formazione per gli operatori sanitari



- ✓ Costruire e mantenere fiducia della popolazione verso le istituzioni.



# Take Home messages...

- ❌ Reazioni avverse  $\neq$  Eventi avversi
- ❌ Sicurezza dei vaccini continuamente monitorata
- ❌ Vaccinovigilanza= Farmacovigilanza  $\rightarrow$  “sistema strutturato”
- ❌ Informazione non sempre certificata (media, social, ...)  
Eventi/Reazioni avverse
- ❌ Tutte le persone partecipano al sistema Farmacovigilanza



# Bibliografia

1. Traversa G & Raschetti R – Epidemiol Prev. 2015- 39 (3): 145-146
2. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014 – 2015 – AIFA [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
3. Prevenzione e controllo dell'influenza raccomandazione per la stagione 2016-2017 - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute
4. Prevenzione e controllo dell'influenza raccomandazione per la stagione 2017-2018 - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ministero della Salute
5. Istituto Superiore di Sanità – Profilassi vaccinale degli operatori sanitari – HproImmune- [www.hproimmune.eu](http://www.hproimmune.eu)
6. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 - GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA n. 41 - 18-2-2017
7. Focus Farmacovigilanza 2013; 76(5):2
8. Focus Farmacovigilanza 2014; 82(5):2
9. Giuliano Silvi, Cristina Raineri, Davide Resi et al. - La vaccinazione antinfluenzale fra gli operatori dell' ex Ausl di Ravenna, anno 2010: studio pilota *Dipartimento di Sanità Pubblica Ravenna - Ausl Romagna* [g.silvi@ausl.ra.it](mailto:g.silvi@ausl.ra.it)



# *Grazie per l'attenzione*

*[lazzalori@gmail.com](mailto:lazzalori@gmail.com)*





# Vaccinovigilanza

La scienza e le attività relative a:

- ✓ rilevamento
- ✓ valutazione
- ✓ comprensione
- ✓ prevenzione
- ✓ Comunicazione

degli **eventi avversi successivi all'immunizzazione** o ad ogni altra problematica relativa ai preparati vaccinali o alle pratiche di immunizzazione. Inoltre si occupa della **prevenzione degli effetti inaspettati** dei vaccini o dell'immunizzazione.



## Farmacovigilanza

La scienza e le attività collegate alla identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi collegati ai farmaci

*Organizzazione Mondiale della Sanità, 2002*



# *I criteri di causalità di Hill*

- ✓ Forza dell'associazione
- ✓ Coerenza delle osservazioni
- ✓ Specificità
- ✓ Sequenza temporale
- ✓ Plausibilità biologica

