ATTI PARLAMENTARI

XVIII LEGISLATURA

CAMERA DEI DEPUTATI

Doc. CCXXXII
n. 1

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 2017)

*(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
(GRILLO)

Trasmessa alla Presidenza l'8 ottobre 2018

PAGINA BIANCA

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

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Tutela Ricerca e Sviluppo per la Salute

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

Indice

Introduzione 3

BOX INFORMATIVO - NOTA INTRODUTTIVA ALLA LETTURA DEI DATI 5

Parte generale 6

Vaccini e obblighi previsti dalla legge 119/2017 6

BOX INFORMATIVO - DIZIONARIO MedDRA 7

BOX INFORMATIVO - DEFINIZIONE DI GRAVITÀ ED ESITI 7

Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione 8

Valutazione del nesso di causalità 9

Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nell'anno 2017 11

Distribuzione per fonte 12

Distribuzione per gravità ed esito 14

Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nel primo semestre dell'anno 2018: dati preliminari 20

Segnalazioni per tipologia di vaccino 23

Vaccini esavalenti 23

Vaccini pentavalenti 26

Vaccini tetravalenti DTaP-IPV (difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite) 27

Vaccini trivalenti misti 30

Vaccini bivalenti difterite-tetano (DT) 33

Vaccini trivalenti morbillo-parotite-rosolia (MPR) 34

Vaccini tetravalenti morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV) 36

Monovalenti antivaricella (V) 38

Vaccini monovalenti batterici 40

Vaccini monovalenti virali 41

Il confronto con l'Europa 43

Conclusioni 46

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 vaccinale[1], 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 **2017** (farmacovigilanza passiva o vaccinovigilanza) e con dati preliminari rispetto al primo semestre 2018. Queste segnalazioni sono anche disponibili al pubblico in forma aggregata in un sistema di accesso online (RAM) dove sono riportate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate a partire dal 2002 ed organizzate per anno di inserimento nella RNF, aggiornate con cadenza trimestrale.

Tali attività sono di 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 vaccini[2].

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**)[3]. 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* attraverso la piattaforma **Vigifarmaco** dell'AIFA, 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

[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 e' 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).

[2] 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.

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

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.

Quanto più elevato è il numero delle segnalazioni di sospetto AEFI, 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.

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[4, 5].

Nella **prima parte** o **parte generale** della presente relazione, sono analizzati l'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 2017, esplorando 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. Si riporta inoltre una valutazione preliminare dell'andamento delle segnalazioni inserite nel primo semestre dell'anno 2018, seppure tali dati non siano consolidati e quindi soggetti a variazioni.

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 2017 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.

[4] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf

[5] 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)

BOX INFORMATIVO - NOTA INTRODUTTIVA ALLA LETTURA DEI DATI

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 inserite nei sistemi di vigilanza passiva rappresentano, pertanto, dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto medicinale (vaccino) somministrato ed evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale o successivamente alla/e vaccinazione/i.

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. Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni. 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.

Parte generale

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** (sola 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. **vaccini batterici**:
   - vaccini trivalenti difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP)
   - vaccini bivalenti diftotetanici (DT)
   - vaccini monovalenti anti-tetanici (T)
   - vaccini monovalenti anti-haemophilus influentiae 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 influentiae di tipo B (DTaP-Hib-IPV-HBV)
   - vaccini pentavalenti difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite-haemophilus influentiae di tipo B (DTaP-Hib-IPV)
   - vaccini pentavalenti difterite-tetano-pertosse acellulare- epatite B-haemophilus influentiae 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 2018[6]. Poiché è possibile, inoltre, che siano state inserite nel corso del 2017 segnalazioni di sospetti eventi avversi verificatisi negli anni precedenti a vaccini non più autorizzati o a vaccini di importazione, si è

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

tenuto conto anche dei vaccini monovalenti anti-poliomielite attenuati tipo Sabin (OPV) e dei vaccini monovalenti anti-morbillo (M) e anti-parotite (P).

BOX INFORMATIVO - DEFINIZIONE DI GRAVITÀ ED ESITI

Una reazione è definita grave quando:

- è fatale
- 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

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.

Nella maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco o vaccino la gravità è legata all'ospedalizzazione del soggetto. Questo comporta che anche reazioni avverse già note e/o autolimitanti come la febbre o la cefalea possano determinare un ricovero ospedaliero e quindi, essere riportate come gravi.

BOX INFORMATIVO - DIZIONARIO MedDRA

Le reazioni avverse sono inserite in rete 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). Va tenuto presente che MedDRA ha una struttura peculiare caratterizzata da:

- relazioni di equivalenza (raggruppamento di sinonimi sotto Termini Preferiti o Preferred Terms)
- relazione di gerarchia che fornisce gradi di subordinazione o superordinazione. In sintesi la struttura gerarchica è costituita da: Classi sistemico organiche (SOC), Termini di gruppo di alto livello (HLGT), Termini di alto livello (HLT), Termini preferiti (PT), Termini di basso livello (LLT).

Le SOC, suddivise in 26 classi, rappresentano il livello più alto della gerarchia; i termini preferiti descrivono un concetto medico unico e sono usati in fase di recupero e analisi dei dati e sono oltre 20.000, mentre i termini di basso livello che sono utilizzati in fase di inserimento dati sono oltre 70.000 (MedDRA versione 17.0). Nel presente rapporto i dati vengono presentati, per la prima volta, per lo più in forma aggregata per PT.
MedDRA viene aggiornato due volte l'anno: il 1 marzo per le modifiche semplici e complesse e il 1 settembre solo per le modifiche semplici.

Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione

Nell'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospetto AEFI per tipologia di vaccino, sono stati utilizzati due diversi tassi di segnalazione.

Il tasso di segnalazione per dosi vendute è stato calcolato per confrontare i dati del 2017 con gli anni precedenti ed è stato ottenuto rapportando il totale delle segnalazioni inserite nella RNF e insorte nel 2017 al totale delle dosi vendute nell'anno.

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate è stato ottenuto rapportando le segnalazioni riferite ad eventi avversi gravi e correlabili che si sono verificate nel 2017 ai dati resi disponibili dalle anagrafi vaccinali regionali, come richiesto dalla Legge 119/2017.

Ad oggi sono disponibili ed utilizzabili i dati delle anagrafi vaccinali di 13 regioni (Figura 1) per un totale di 12.502.586 dosi di vaccini somministrati nel 2017 che però comprendono anche vaccini non dell'obbligo. Queste regioni sono tra le più attive nel sistema nazionale di Farmacovigilanza e contribuiscono per il 92% delle segnalazioni inserite nella RNF e insorte nel 2017. Pertanto questo campione regionale può essere considerato rappresentativo della situazione nazionale.

Questo esercizio permette di fornire una stima a livello nazionale della frequenza con cui si osservano le reazioni avverse potenzialmente correlate ai vaccini e copre il 78% della popolazione nazionale.

Al momento tuttavia, i dati provenienti dalle anagrafi vaccinali non sono completi e omogenei, per tutte le regioni, ovvero non è sempre possibile stratificarli e di conseguenza non è stato possibile approfondire questa valutazione in relazione all'età. Si fa comunque presente che questa mancata stratificazione non influenza i vaccini indicati esclusivamente nella popolazione pediatrica (p. es. i vaccini esavalenti) 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, 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.

Figura 1. Regioni che hanno fornito i dati dalle anagrafi vaccinali

Valutazione del nesso di causalità

La valutazione del nesso di causalità rappresenta un metodo per stimare la forza 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.

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

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.

Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nell'anno 2017

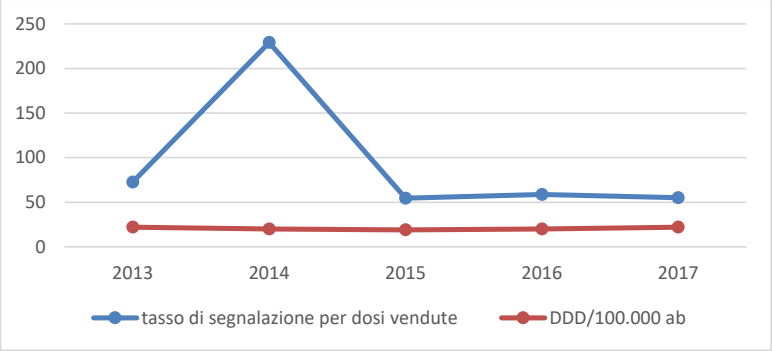
Nel 2017, sono state inserite nella RNF un totale di **6.696** segnalazioni relative a **tutti i vaccini** (16% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini), di cui **4.821** schede si riferiscono a sospetti AEFI insorti nel 2017. Il totale delle segnalazioni inserite nel 2017 per i **vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo in soggetti di età ≤ 16 anni** è di **3.203**, di cui **2.160** si riferiscono a sospetti AEFI insorti nel 2017, che rappresentano l'oggetto delle analisi riportate nella presente relazione.

L'estrazione di queste ultime segnalazioni è stata effettuata selezionando i vaccini descritti nel precedente paragrafo, per **nome commerciale** o **per principio attivo** e considerando le segnalazioni di sospetti AEFI osservate in **soggetti di età ≤16 anni**, inserite nella RNF **fra il 1° gennaio 2017 e il 31 dicembre 2017** indipendentemente dalla data di insorgenza della sospetta reazione avversa. . La maggior parte delle segnalazioni relative ai vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo interessa la popolazione al di sotto dei 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale. Non sono state osservate differenze sostanziali fra i due sessi in ogni classe di età.

Nella figura 2 è descritto l'andamento del tasso di segnalazione degli ultimi 5 anni rispetto al totale delle dosi vendute. Per il calcolo di questo tasso, è stato utilizzato come numeratore il numero delle segnalazioni di sospetti AEFI inserite e insorte nell'anno in esame, tenendo conto anche delle segnalazioni inserite in ritardo (anno successivo) per gli anni 2016 e 2017, per uniformità di estrapolazione dei dati rispetto agli anni precedenti. È stato scelto come denominatore il totale delle dosi vendute espresso in Dose Definita Giornaliera (DDD)[8] per poter confrontare il dato del 2017 con gli anni precedenti, dal momento che non è stato sempre possibile ottenere in passato il totale delle dosi somministrate da un numero sufficiente di regioni (le anagrafi vaccinali regionali sono state progressivamente istituite negli ultimi anni e non sono presenti in tutte le regioni).

Figura 2: andamento del tasso di segnalazione per dosi vendute relativo ai vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo – ultimi 5 anni.

[8] Unità adottata per tener conto delle eventuali confezioni contenenti più di un flacone (dose).



Rispetto all'andamento stabile del numero di dosi per 100.000 abitanti (espresso in DDD per 100.000 ab. per anno), il tasso annuale di segnalazione di sospetti AEFI per dosi vendute è rimasto sostanzialmente invariato negli ultimi 5 anni, a parte il picco di segnalazioni osservato nel 2014. Questo incremento è relativo allo svolgimento e alla chiusura di alcuni progetti regionali e multiregionali di farmacovigilanza attiva che avevano come obiettivo, tra gli altri, proprio quello di sollecitare le segnalazioni di sospetti AEFI, attraverso vari sistemi di verifica (contatto telefonico, sms, survey). In generale, a seguito di questi progetti, vengono inserite nella RNF una serie di segnalazioni cosiddette sollecitate di eventi avversi noti e non gravi, che possono sfuggire alla farmacovigilanza passiva di routine, in quanto ritenuti conseguenze attese della vaccinazione.

Distribuzione per fonte

Nella tabella 1 è riportata la distribuzione in base alla fonte e all'anno di insorgenza delle segnalazioni inserite nel 2017 per i vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo.

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per anno di insorgenza (segnalazioni in ritardo o non avvenute nell'anno 2017) e segnalatore (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Anno di insorgenza	Medico, farmacista, altro operatore sanitario	Cittadino/altre figure (%)	Non definito	Totale
<2004	1	19 (95,0)	0	20
2004	0	5 (100)	0	5
2005	1	5 (83,3)	0	6
2006	2	6 (75,0)	0	8
2007	0	13 (100)	0	13
2008	2	11 (84,6)	0	13
2009	2	18 (90,0)	0	20
2010	2	25 (92,6)	0	27
2011	2	43 (95,6)	0	45
2012	10	46 (82,1)	0	56
2013	9	53 (84,1)	1	63
2014	7	52 (88,1)	0	59

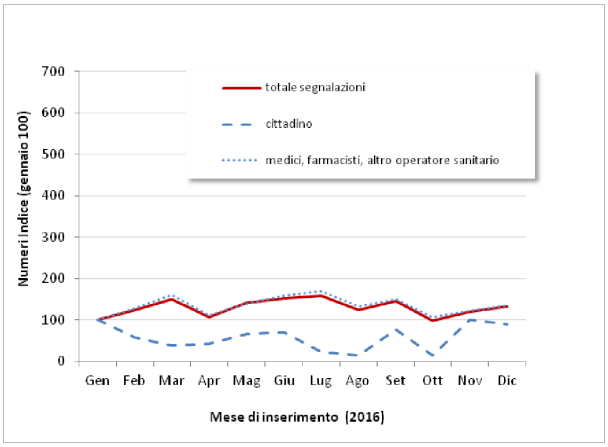
2015	17	40 (70,2)	0	57
2016	546	37 (6,3)	1	584
2017	1.951	204 (9,4)	5	2.160
ND	30	37 (55,2)	0	67
Totale	**2.582**	**614 (19,2)**	**7**	**3.203**

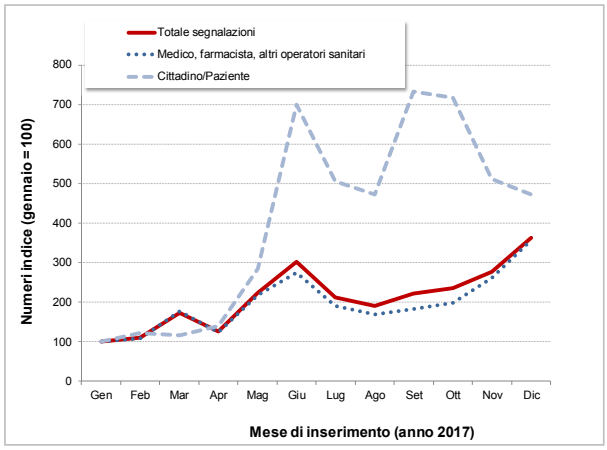
Rispetto al 2016, è aumentato il numero di segnalazioni provenienti da cittadini o pazienti (19%) per questi vaccini. Circa i due terzi (67%) di queste segnalazioni si riferiscono a reazioni insorte negli anni precedenti, quindi inserite in ritardo. In particolare il 42% di queste segnalazioni ritardate si riferisce ad eventi verificatisi fino al 2015 (42%). 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.

L'analisi dell'andamento mensile delle segnalazioni per fonte ha rilevato una differenza sostanziale rispetto all'anno precedente, con un incremento del numero delle schede inserite in RNF da paziente/cittadino nei mesi di maggio, giugno, ottobre, novembre e dicembre 2017 (Figura 3).

Figura 3. Andamento mensile delle segnalazioni per tutti i vaccini inserite nel 2016 e nel 2017 per segnalatore[9].

[9] *Nota per la lettura del grafico: i numeri indice sono calcolati mettendo a 100 il numero di segnalazioni inserite nel mese di gennaio e calcolando per i mesi successivi la variazione percentuale rispetto a gennaio.*





Rispetto all'anno precedente, il numero di segnalazioni complessive inserite nel 2017 per i vaccini necessari all'adempimento dell'obbligo nella classe di età ≤16 anni aumenta di circa il 20% (da 2.361 segnalazioni nel 2016 a 3.072 segnalazioni nel 2017). Tale incremento è stato osservato prevalentemente fra maggio e ottobre del 2017 ed è attribuibile principalmente a segnalazioni effettuate da cittadini (Figura 3). Il 69% di tali segnalazioni inserite da cittadino nei mesi di maggio, giugno e luglio è riferibile prevalentemente a sospette reazioni avverse verificatesi negli anni precedenti al 2015. La percentuale di segnalazioni inserite da cittadino e relative a eventi verificatisi prima del 2016 scende al 34% nei mesi di ottobre e dicembre.

Distribuzione per gravità ed esito

La gravità e l'esito sono definite in base a criteri standardizzati ed armonizzati a livello internazionale e si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione e all'eventuale follow up pervenuto entro la data di estrazione dei dati (vedere **Box Informativo** nella sezione introduttiva).

Nella tabella 2 è riportata la distribuzione per gravità delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti fino a 16 anni di età.

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2017 per anno di insorgenza e gravità (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

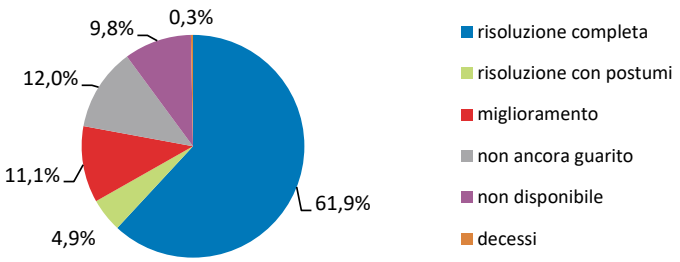
	Segnalazioni vaccini obbligatori, età ≤16 anni			
Anno	**Non gravi**	**Gravi (%)**	**Non definite**	**Totale**
<2004	3	16 (80,0%)	1	20
2004	1	4 (80,0%)	-	5
2005	2	4 (66,7%)	-	6
2006	2	6 (75,0%)	-	8
2007	4	9 (69,2%)	-	13
2008	5	8 (61,5%)	-	13
2009	5	14 (70,0%)	1	20
2010	8	18 (66,7%)	1	27
2011	23	22 (48,9%)	-	45
2012	24	30 (53,6%)	2	56
2013	26	35 (55,6%)	2	63
2014	18	40 (67,8%)	1	59
2015	28	27 (47,4%)	2	57
2016	458	120 (20,5%)	6	584
2017	1.728	410 (19,0%)	23	2.161
ND	26	34 (51,5%)	6	66
Totale	**2.361**	**797 (24,9%)**	**45**	**3.203**

Il 75,1% (2.631 schede) delle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti nel 2017 sono "non gravi" ed il 24,9% (797 schede) "gravi". Le segnalazioni inserite e insorte nel 2017 sono "non gravi" nell'81% (1.728) dei casi e "gravi" nel 19,0% (410) dei casi. Le segnalazioni inserite nel 2017 e riferite a eventi insorti negli anni precedenti al 2016 hanno evidenziato una proporzione di segnalazioni gravi superiore al 40%.

Alla luce di quanto riportato nei paragrafi precedenti, si evidenzia che la maggior parte delle segnalazioni inserite in ritardo e riferite ad anni precedenti al 2017 risultano definite come gravi, ma segnalate da cittadino/paziente e per la maggior parte non supportate da documentazione clinica (soggettività del criterio di attribuzione della gravità).

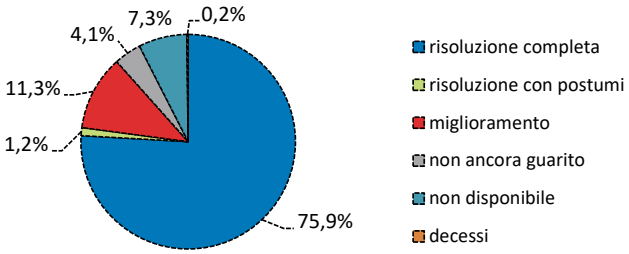
La figura 4 riporta la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nella RNF nell'anno 2017 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti di età ≤16 anni. L'esito non è disponibile nel 9,8% delle segnalazioni, nonostante le richieste di follow up. Pertanto indipendentemente dall'inserimento in ritardo di segnalazioni soggettivamente considerate gravi, i due terzi delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 si è risolta completamente già al momento della segnalazione.

Figura 4. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 per esito (n. 797)



La figura 5 riporta la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nella RNF ed insorte nell'anno 2017 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti di età ≤16 anni. L'esito non è disponibile nel 7,3% delle segnalazioni, nonostante le richieste di follow up.

Figura 5. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per esito (n. 410)

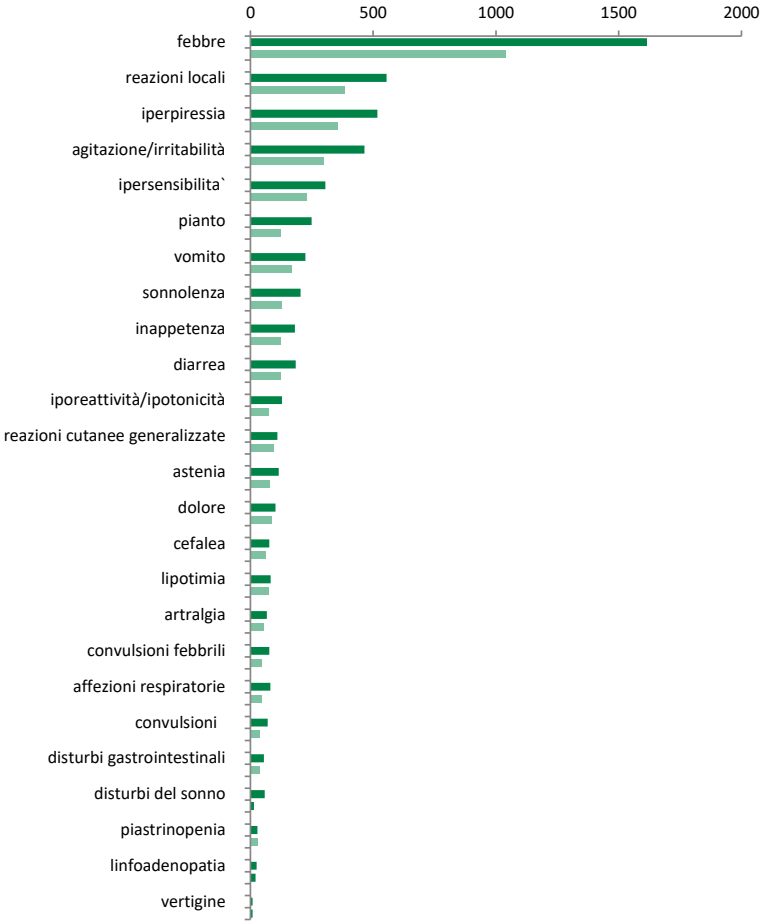


Le segnalazioni che si riferiscono ad eventi che si sono verificati nel 2017 sono più ricche di informazioni indipendentemente dalla tipologia di segnalatore. Dall'analisi di queste segnalazioni si evince che il 75% dei casi si è risolto completamente al momento della segnalazione.

Nella figura 6 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti ed insorti nell'anno 2017 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 **Box Informativo** nella sezione introduttiva).

Per ogni termine preferito, sono presenti due barre riferite alle segnalazioni inserite (barra superiore) e alle segnalazioni inserite e insorte (barra inferiore). Poiché una singola scheda può contenere più termini preferiti, la somma delle sospette reazioni avverse non corrisponde al totale dei casi segnalati.

Figura 6. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 3.203 (barra superiore) e insorte n. 2.161 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito


0
500
1000
1500
2000
febbre
reazioni locali
iperpiressia
agitazione/irritabilità
ipersensibilita`
pianto
vomito
sonnolenza
inappetenza
diarrea
iporeattività/ipotonicità
reazioni cutanee generalizzate
astenia
dolore
cefalea
lipotimia
artralgia
convulsioni febbrili
affezioni respiratorie
convulsioni
disturbi gastrointestinali
disturbi del sonno
piastrinopenia
linfoadenopatia
vertigine

Le reazioni avverse più frequentemente descritte (>1.000 casi) nelle schede di segnalazione, sia inserite che insorte e indipendentemente dal nesso di causalità sono state: febbre, reazioni locali (nel sito di inoculazione), iperpiressia e agitazione/irritabilità. Per la maggior parte dei vaccini in esame, queste reazioni avverse sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa fra molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100 – <1/10). Meno comuni (>500 e <1.000 casi) sono reazioni avverse quali pianto, vomito, sonnolenza, inappetenza e diarrea. Le condizioni allergiche e le reazioni cutanee generalizzate sono state descritte con minore frequenza per i vaccini obbligatori.

Nel 2017 sono state inserite in totale 3 segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini usati per l'adempimento dell'obbligo con esito fatale, di cui 1 caso riferito a eventi verificatisi in anni precedenti (2001). Per la valutazione del nesso di causalità è stato utilizzato l'algoritmo specifico per i vaccini proposto dall'OMS (vedere paragrafo introduttivo 'Valutazione del nesso di causalità'). Per 2 segnalazioni su 3 è stata esclusa la relazione dell'evento fatale segnalato con la vaccinazione ("non correlabile"), sul rimanente caso il nesso di causalità risulta "indeterminato". Per una descrizione più approfondita dei casi si rimanda al Rapporto Vaccini 2017, di prossima pubblicazione sul portale web AIFA.

Distribuzione per tipologia di vaccino e correlabilità.

Nella tabella 3 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017, per tipologia di vaccino e per gravità (vaccini dell'obbligo in soggetti fino a 16 anni di età). Sono inoltre riportate nella colonna in grigio la numerosità delle segnalazioni gravi ritenute correlabili e la relativa percentuale rispetto al totale delle segnalazioni della classe.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite ed insorte nel 2017 per tipologia di vaccino e gravità - vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo.

tipologia di vaccini	non gravi (%)	gravi (%)	*gravi correlabili (%)*	non indicato	decessi	totale insorte
Vaccini esavalenti	590 (82.0)	124 (17,4)	*90 (12.5)*	4	1	719
Vaccini pentavalenti	5 (83.3)	1 (16,7)	-	-	-	6
Vaccini tetravalenti – DTaP-Polio	247 (87.6)	29 (10,3)	*20 (7.1)*	6	-	282
Vaccini trivalenti – DTaP	97 (85.1)	16 (14,0)	*10 (8.7)*	1	-	114
Vaccini bivalenti – DT	6 (100)	-	-	-	-	6
Vaccini monovalenti – tetanici	21 (80.8)	4 (15,4)	*1 (3.8)*	1	-	26
Vaccini monovalenti – IPV	5 (83.3)	1 (16,7)	-	-	-	6
Vaccini monovalenti - HBV	15 (78.9)	4 (21,1)	*2 (10.5)*	-	-	19
Vaccini monovalenti – HiB	1 (100)	-	-	-	-	1
Vaccini tetravalenti – MPRV*	545 (76.6)	165 (23,0)	*129 (18.0)*	6	-	716
Vaccini trivalenti – MPR*	233 (74.0)	74 (23,8)	*41 (13.0)*	7	1	315
Vaccini monovalenti – V*	74 (80.4)	16 (17,4)	*10 (10.8)*	2	-	92

Rispetto al totale delle segnalazioni inserite per le singole tipologie di vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo, la maggior parte è classificata come non grave.

Nella tabella 4 sono riportati i tassi di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili insorte nell'anno 2017. I tassi sono stati calcolati nelle 13 regioni campione, come descritto nel paragrafo 'Metodologia di calcolo dei tassi di segnalazione'.

Tabella 4. Frequenza delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2017 per tipologia di vaccino.

Tipologia Di Vaccini	tassi per 100.000 dosi somministrate
Vaccini esavalenti	7
Vaccini pentavalenti	0
Vaccini tetravalenti – DTaP-Polio	0.3
Vaccini trivalenti – DTaP	3
Vaccini bivalenti – DT	0
Vaccini monovalenti – tetanici	0
Vaccini monovalenti – IPV	0
Vaccini monovalenti - HBV	0.5
Vaccini monovalenti – HiB	0
Vaccini tetravalenti – MPRV/MPR/V*	20

Andamento delle segnalazioni di sospette AEFI nel primo semestre dell'anno 2018: dati preliminari

Ad integrazione dei dati relativi al 2017, si riportano i dati preliminari relativi all'andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI nel primo semestre 2018 (data di inserimento compresa fra il 1° gennaio 2018 e il 7 giugno 2018). Si sottolinea che si tratta di dati non consolidati e quindi passibili di notevoli variazioni.

I principali motivi per cui i dati riportati non sono da considerarsi definitivi sono ascrivibili a:

- variazione del numero delle segnalazioni a causa dell'eliminazione dei duplicati e dell'acquisizione di schede inserite in RNF dalle Aziende Farmaceutiche tramite il database europeo Eudravigilance);
- modifica/correzione dei farmaci sospetti, della gravità e dell'esito a seguito all'acquisizione di ulteriori informazioni richieste ai segnalatori;
- mancanza del nesso di causalità per tutte le schede del primo semestre del 2018 che può essere finalizzato solo quando il caso è completo del maggior numero di informazioni cliniche e anamnestiche disponibili e dopo discussione collegiale nell'ambito del GdL Vaccinovigilanza; di conseguenza, il dato relativo al rapporto di causalità può essere considerato consolidato dopo alcuni mesi dall'inserimento della scheda in RNF.

Gli aggiornamenti in Eudravigilance hanno avuto un impatto importante nel database nazionale, dal momento che il flusso delle segnalazioni dalle Aziende è cambiato dal 22 novembre 2017 [10]. Nel dettaglio, la Rete Nazionale riceve ora le segnalazioni dai titolari di AIC solo attraverso Eudravigilance. Questo può comportare che alcuni casi, per errori nella compilazione dei campi possano rimanere temporaneamente in stand-by fino alla risoluzione dei problemi riscontrati, con un conseguente ritardo nella visualizzazione in RNF.

Nel primo semestre del 2018, sono state inserite al momento **3.278** segnalazioni di sospetta AEFI **a tutti i vaccini** di cui **1.752** sono relative ai **vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo nella classe d'età**.

94 su 1752 segnalazioni sono state inserite per principio attivo e al momento non contengono informazioni sufficienti alla loro categorizzazione. Pertanto, le successive elaborazioni sono state condotte su un totale di **1658 segnalazioni di sospetti AEFI inserite per nome commerciale dei vaccini**.

Non è possibile in questa fase valutare i tassi di segnalazione per dosi vendute o per dosi somministrate perché entrambe le informazioni non sono ancora sufficientemente consolidate.

La distribuzione di queste reazioni per gravità ed anno di insorgenza è riportata nella tabella 5. Il 63,4% delle segnalazioni di sospetto AEFI inserite fra il 1°gennaio 2018 e il 7 giugno 2018 si riferiscono a reazioni avverse insorte nel semestre in esame, laddove il 30% circa si riferisce a reazioni insorte l'anno precedente. Il restante

[10] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000165.jsp&mid=WC0b01ac0580a69263

6,6% delle schede si riferisce a reazioni avverse verificatesi negli anni dal 2016 al 2002. Una quota rilevante di queste ultime 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 utili ai fini delle valutazioni di farmacovigilanza.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite in RNF nel primo semestre del 2018 per anno di insorgenza e gravità - vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo.

	Segnalazioni vaccini obbligatori, età ≤16 anni			
Anno	**Non gravi**	**Gravi**	**Non definite**	**Totale**
<2004	1	1	-	2
2004	-	1	-	1
2005	-	1	-	1
2006	1	1	-	2
2007	1	1	-	2
2008	1	-	-	1
2009	1	3	1	5
2010	-	-	-	-
2011	3	5	-	8
2012	5	5	4	14
2013	5	9	-	14
2014	7	4	-	11
2015	7	5	3	15
2016	12	10	1	23
2017	403	92	5	500
2018-I semestre	872	157	22	1.051
ND	-	8	-	8
Totale	**1319**	**303**	**36**	**1.658**

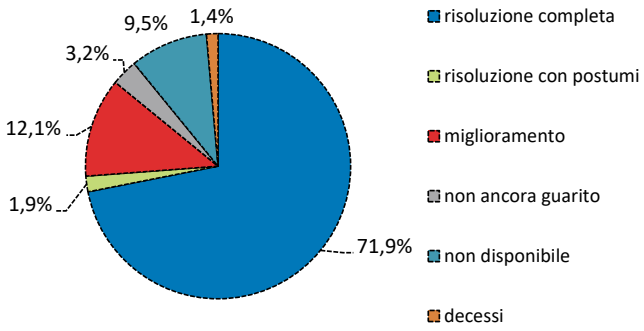
In linea con quanto osservato nel 2017, la maggior parte delle sospette reazioni avverse segnalate sono "non gravi" (79,5%), mentre le "gravi" rappresentano il 18% di tutte le segnalazioni inserite nel semestre di interesse. Le segnalazioni inserite e insorte nel primo semestre del 2018 sono "non gravi" nell'82,9% (872) dei casi e "gravi" nel 14,9% (157) dei casi.

La figura 7 riporta la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite ed insorte nel primo semestre del 2018 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti di età ≤16 anni. L'esito non è disponibile al momento nel 9,5% delle segnalazioni, probabilmente in relazione alla dinamicità delle segnalazioni più recenti per le quali non è ancora pervenuto il follow up.

Complessivamente, sono state inserite 2 segnalazioni con esito fatale, di cui 1 insorta nel primo semestre del 2018 e 1 nel 2017. In entrambi i casi, si è in attesa della documentazione clinica completa per la definizione

di caso e per la valutazione del nesso di causalità. Si segnala, a tal proposito, che l'esito delle sospette reazioni avverse inserite in RNF rappresenta uno dei parametri in assoluto più dinamici, perché si riferisce ad informazioni ottenute al momento della segnalazione e passibile di essere notevolmente modificato durante il processo di approfondimento e aggiornamento delle singole schede.

Figura 7. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel primo semestre del 2018, per esito (n. 157)



Nella tabella 6, è riportata la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità.

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni inserite ed insorte nel primo semestre del 2018 per tipologia di vaccino e gravità - vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo.

Tipologia di vaccini	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
Vaccini esavalenti	401	41 (9)	10	452
Vaccini pentavalenti	1	-	-	1
Vaccini tetravalenti – DTaP-Polio	99	9 (8,3)	-	108
Vaccini tetravalenti – altri (DTaP-HiB)	1	-	-	1
Vaccini trivalenti – DTaP	44	4 (7,6)	4	52
Vaccini bivalenti – DT	1	-	-	1
Vaccini monovalenti – tetanici	10	2 (16,6)	-	12
Vaccini monovalenti – IPV	3	2 (33)	1	6
Vaccini monovalenti - HBV	11	3 (20)	1	15
Vaccini monovalenti – HiB	3	2 (60)	-	5
Vaccini tetravalenti – MPRV *	546	134 (19,5)	7	687
Vaccini trivalenti – MPR *	57	49 (46,2)	-	106
Vaccini monovalenti – V *	1	6 (67)	2	9

** si segnala che fra il secondo semestre del 2017 e il primo semestre del 2018 è in corso uno studio di farmacovigilanza attiva nella regione Puglia sui vaccini antimorbillosi e sulla loro co-somministrazione con i vaccini anti-epatite A (circa il 50% delle segnalazioni relative ai vaccini MPRV, MPR e V sono state inserite in rete come "sollecitate", ovvero da studio non interventistico e provengono dalla regione interessata).*

Segnalazioni per tipologia di vaccino

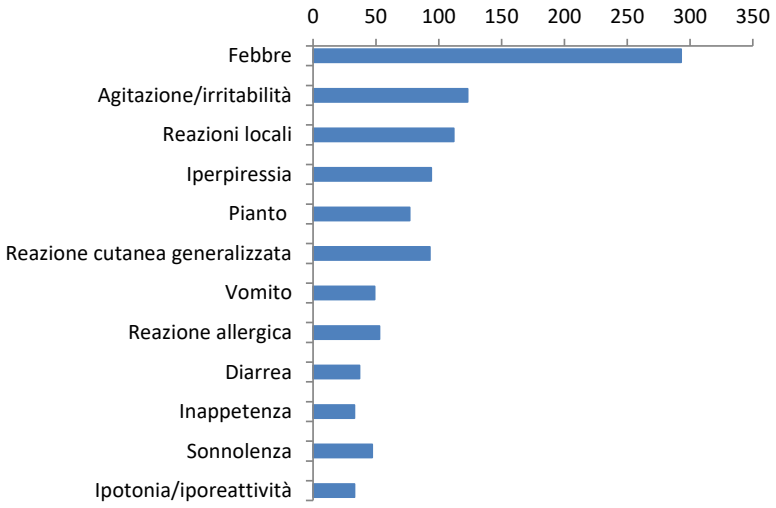
Vaccini esavalenti

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini esavalenti, **719 (55,6%)** schede riportano **eventi insorti nel 2017**, 544 eventi insorti negli anni precedenti e 31 non riportano la data della reazione avversa. 717 segnalazioni di sospetti eventi avversi inseriti e insorti nel 2017 si riferiscono a soggetti di età fino a 16 anni. Di queste segnalazioni, **590 (82%)** sono state definite come **non gravi** e **125 (17,4%)** come **gravi**.

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 51,7 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore nella media rispetto agli ultimi 3 anni (46 nel 2016 e 68 nel 2015).

Nella figura 8 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini esavalenti per sintomo e/o tipologia di evento. Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono state febbre (>38°), agitazione/irritabilità, reazione nel sito di somministrazione, iperpiressia (>39,5°) e pianto. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, vomito, condizioni allergiche e diarrea. Più rare sono: inappetenza, sonnolenza ed episodi di ipotonia/iporeattività.

Figura 8. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte n. 718 nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50)



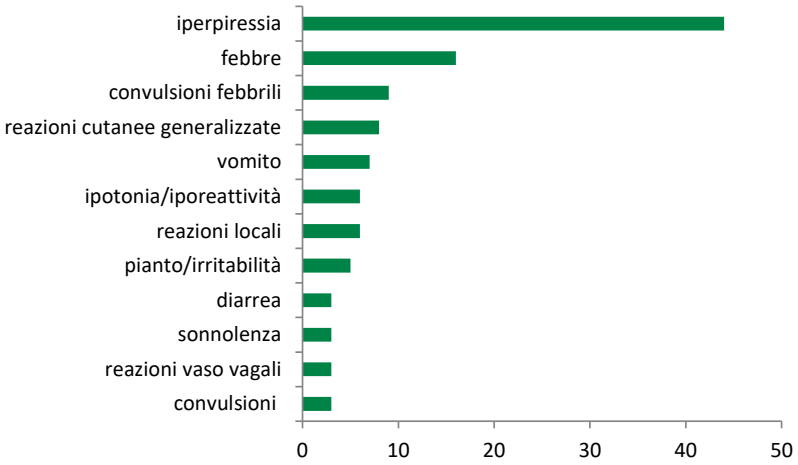
Le due principali sospette reazioni avverse rare (<50 segnalazioni) osservate sono le convulsioni febbrili (19 casi, di cui 16 con risoluzione completa e 3 con esito non disponibile) e le convulsioni non febbrili (15 casi di cui 12 con risoluzione completa, 1 senza follow up e 2 con esito non disponibile).

Sul totale di 125 sospette segnalazioni di reazioni avverse gravi ai vaccini esavalenti, 90 (72%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 8 (6,4%) sono risultate non correlabili, 17 (13,6%) indeterminate e 10 (8%) non

classificabili. L'87% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili all'esavalente riportava come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 13% dei casi, gli esiti riportati erano "miglioramento" (6,5%) e "non disponibile" (6,5%).

Nella Figura 9 è riportata la distribuzione delle 90 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini esavalenti per termine preferito.

Figura 9. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, per termine preferito (n. 90)



Il 49% (n. 44) di queste sospette reazioni avverse è rappresentato da "iperpiressia", definita come un rialzo della temperatura corporea superiore a 38° C, il cui esito è stato la risoluzione completa dell'evento nella totalità dei casi. La seconda sospetta reazione avversa correlabile ai vaccini esavalenti in ordine di frequenza è rappresentata da "febbre" (18% dei casi, n. 16), il cui esito è stato la risoluzione completa dell'evento nel 68% dei casi e il miglioramento nel 18% dei casi (nel restante 14% dei casi, l'esito non è disponibile nonostante le richieste di integrazione del responsabile locale di farmacovigilanza).

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.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni dove sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave a vaccino esavalente inserite e insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono state 99 di cui 77 correlabili alle vaccinazioni. L'85,7% (n. 66) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con esavalente

riportava come esito la risoluzione completa dell'evento e il 11,7% (n. 9) miglioramento (in 2 schede di segnalazione, l'esito non è disponibile). In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle ADR gravi correlabili ai vaccini esavalenti è risultato di 7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione con esavalente è l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 4 casi ogni 100.000 dosi somministrate, tutte con risoluzione completa. Seconda in ordine di frequenza è la febbre con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 70% circa con esito risoluzione completa, il 18% con miglioramento e il 12% con esito non disponibile. Le convulsioni febbrili rappresentano la terza reazione avversa grave correlabile alla vaccinazione esavalente in ordine di frequenza, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 90% circa con esito risoluzione completa e il 10% con esito non disponibile.

Si riportano di seguito le prevalenze delle altre reazioni avverse gravi correlabili a vaccinazione esavalente di maggiore interesse:

- ipotonia/iporeattività: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- reazioni sito di iniezioni: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- pianto/irritabilità: 0,4 casi per 100.000 dosi;
- convulsioni non febbrili: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Vaccini pentavalenti

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

Nel 2017 sono state inserite **6 segnalazioni di sospette reazioni avverse** al vaccino pentavalente DTaP-Hib-IPV insorte nell'anno e relative a soggetti in età ≤ 16 anni (**5** definite **non gravi** ed **1** definita **grave)**. Non sono disponibili i dati di vendita del 2017 per questo vaccino, probabilmente per il suo scarso utilizzo e la presenza delle scorte derivanti da acquisti effettuati negli anni precedenti.

La sospetta reazione avversa segnalata con maggior frequenza è stata la febbre (5 casi non gravi di cui 4 con risoluzione completa e 1 con miglioramento) e la reazione locale nel sito di inoculazione (4 casi non gravi di cui 3 con risoluzione completa e 1 con miglioramento). Tutti i casi di reazione locale nel sito di inoculazione erano associati alla febbre.

Un solo caso di febbre non riportava nella segnalazione una reazione nel sito di inoculazione, descrivendo invece un'associazione fra febbre, reazione cutanea generalizzata a tipo esantema e sintomi gastrointestinali con esordio nella stessa giornata della somministrazione della seconda dose di pentavalente. La sospetta reazione avversa è stata definita come non grave dal segnalatore (operatore sanitario) e con risoluzione completa in 7 giorni. Al follow up, questo caso è stato diagnosticato su base clinica come sesta malattia e quindi è risultato non correlabile alla vaccinazione.

La segnalazione di sospetta reazione avversa grave al vaccino pentavalente DTaP-HiB-IPV inserita e insorta nel 2017 è relativa ad 1 caso di reazione locale nel sito di inoculazione con accesso al Pronto Soccorso (codice verde) e trattamento locale a cui si associa vomito transitorio ed ipersalivazione. Il segnalatore (cittadino) riporta inoltre il persistere della salivazione e la comparsa di una crisi epilettica non altrimenti specificata a distanza di circa 28 giorni. Il caso è risultato inclassificabile alla valutazione del nesso di causalità in relazione ad una finestra temporale troppo ampia e alla mancanza di informazioni relative alla definizione di caso.

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

Relativamente a questo vaccino non sono state riportate segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nel 2017. Anche per questo vaccino non sono disponibili i dati di vendita del 2017, verosimilmente per il suo scarso utilizzo e la presenza delle scorte.

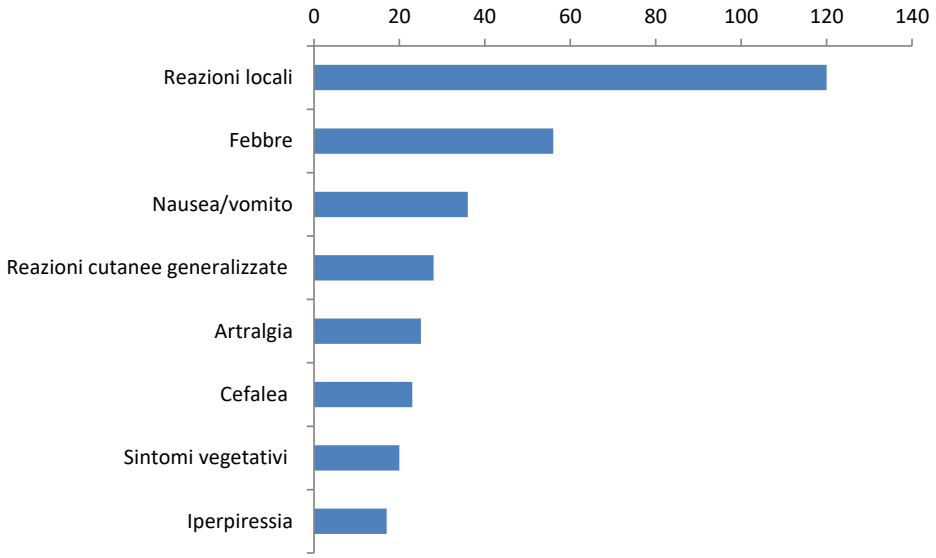
Vaccini tetravalenti DTaP-IPV (difterite-tetano-pertosse acellulare-poliomielite)

Nel 2017, sono state inserite 282 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini tetravalenti DTaP-IPV relative a soggetti in età pediatrica (≤ 16 anni), insorte nell'anno. 247 segnalazioni (87,6%) sono state definite come non gravi e 29 (10,3%) come gravi (nelle restanti 6 segnalazioni, corrispondenti al 2,1% del totale delle sospette reazioni avverse inserite ed insorte nel 2017, la gravità non era definita).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 45,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in riduzione rispetto agli ultimi 3 anni (52 nel 2016 e 76 nel 2015).

Nella figura 10, sono riportate le sospette reazioni avverse segnalate in ordine di frequenza, indipendentemente dal nesso di causalità.

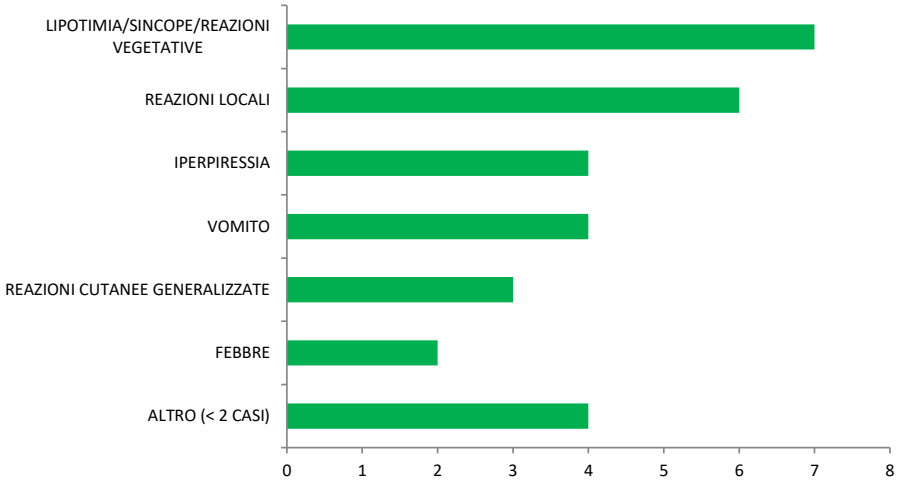
Figura 10. Vaccini tetravalenti DTaP-IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte (n. 283) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <10)



Le sospette segnalazioni di reazioni avverse principali che sono state segnalate con una frequenza inferiore a 10 casi sono rappresentate da linfoadenopatia (7 casi), agitazione/irritabilità (7 casi), convulsioni febbrili (5 casi) e convulsioni non febbrili (2 casi).

Sul totale di 29 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti, 20 (68,9%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 2 (6,9%) sono risultate non correlabili, 7 (24,2%) inclassificabili. 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 2017 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



In ordine di frequenza, le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili ai vaccini tetravalenti DTaP-IPV rientrano fra le reazioni vegetative alla vaccinazione (pallore, sudorazione, lipotimia, sensazione di svenimento, sincope), seguite dalle reazioni cutanee nel sito di inoculazione. La terza in ordine di frequenza è l'iperpiressia, seguita dal vomito. Nella categoria "altro", sono state riunite le reazioni avverse correlabili a vaccino tetravalente DTaP-IPV che si sono presentate con frequenza di un caso, come per esempio le convulsioni febbrili e la linfoadenopatia.

Non sono stati osservati eventi avversi correlabili alla vaccinazione DTaP-IPV non noti, ovvero non descritti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, nelle regioni dove sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave a vaccino tetravalente insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 24 (su 29) di cui 18 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini tetravalenti è di 3 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate.

In base ai dati dell'anagrafe vaccinale forniti dalle regioni, il tasso di segnalazione per dosi somministrate stimata delle reazioni vasovagali con lipotimia e sincope a vaccini tetravalenti è di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate, quello delle reazioni locali nel sito di inoculazione di 0,8 caso ogni 100.000 dosi somministrate e quello dell'iperpiressia di 0,6 casi ogni 100.000 soggetti vaccinati. Per le reazioni avverse correlabili ai vaccini tetravalenti meno comuni (vomito, reazioni cutanee generalizzate, febbre), e rare come le convulsioni febbrili è stato ottenuto un tasso di segnalazione per dosi somministrate di circa 0,3 casi e 0,15 casi ogni

100.000 soggetti vaccinati, un tasso di gran lunga inferiore a quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto assicurando un rapporto estremamente favorevole dei benefici rispetto ai rischi della recente introduzione della quinta dose di vaccino antipoliomielitico obbligatorio.

Vaccini trivalenti misti

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

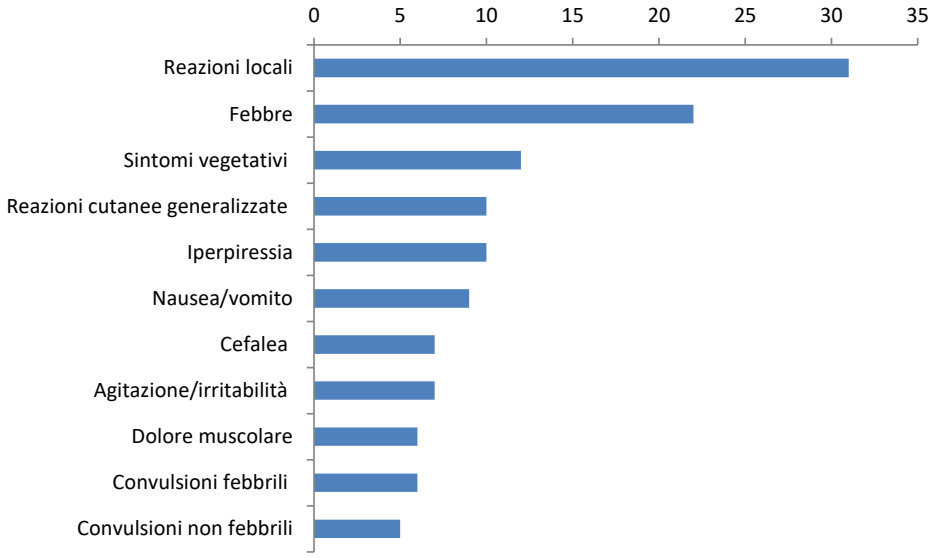
Per i vaccini trivalenti, sono state riportate **114** segnalazioni di sospetta reazione avversa riferite alla **popolazione con età ≤ 16 anni e insorte nel 2017.**

97 (85,1%) sono state definite come **non gravi** e **16 (14,1%)** come **gravi** (nel restante 0,8% delle segnalazioni la gravità non era definita).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 21,1 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in linea con quello osservato negli ultimi 3 anni (24 nel 2016 e 25 nel 2015).

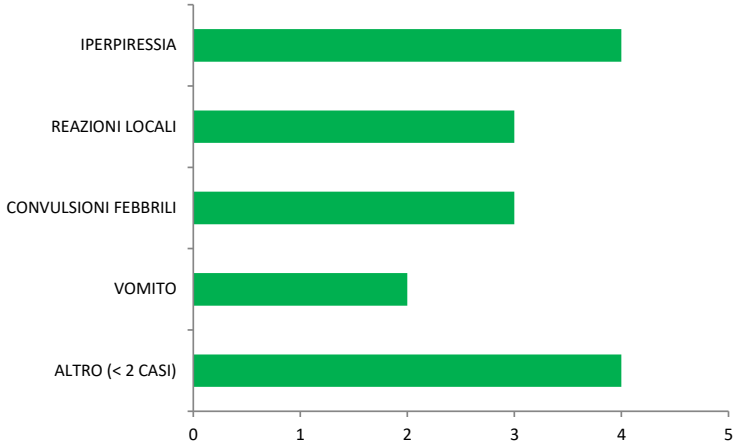
La distribuzione di queste segnalazioni per tipologia di reazione, indipendentemente dal nesso di causalità, è riportata nella figura 12, dove le sospette reazioni avverse segnalate più frequentemente sono le reazioni locali nel sito di inoculazione, la febbre e le reazioni vegetative.

Figura 12. Vaccini trivalenti DTaP: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte (n. 114) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <5)



Sul totale di 16 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti, **10 (62,5%)** sono risultate **correlabili** alla vaccinazione, 4 (25%) sono risultate non correlabili, 1 indeterminata (6,25%) e 1 inclassificabile (6,25%). La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni correlabili è riportato in figura 13.

Figura 13. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini DTaP inserite e insorte nel 2017 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



In ordine di frequenza, le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili ai vaccini trivalenti DTaP sono rappresentate da iperpiressia, reazioni cutanee nel sito di inoculazione e dalle convulsioni febbrili. Raramente è stato osservato il vomito.

Nella categoria "altro", sono state riunite le reazioni avverse correlabili a vaccino trivalente DTaP che si sono presentate con frequenza di un caso, rappresentate da 1 caso con diarrea e 1 caso di pianto associato a cefalea. Tutti gli eventi avversi correlabili alla vaccinazione DTaP osservati erano noti, ovvero già descritti e riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, nelle regioni dove sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

In base ai dati dell'anagrafe vaccinale forniti dalle regioni, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili (n. 12) è di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccini DTaP. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate dell'iperpiressia è di in 1 caso ogni 100.000 soggetti vaccinati, laddove quella delle ADR meno comuni come febbre, reazione locale nel sito di inoculazione e vomito si attesta intorno a 0,5 casi ogni 100.000 soggetti vaccinati. Le reazioni avverse rare come le convulsioni febbrili e non, hanno un tasso di segnalazione per dosi somministrate stimata di circa 0,2 casi ogni 100.000 soggetti vaccinati.

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

Nel 2017, è stata inserita una sola segnalazione di sospetta reazione avversa non grave a vaccino trivalente DT-IPV insorta nel 2017 in soggetti di età ≤ 16 anni, su un totale di 3 schede (gli altri 2 casi si riferiscono a soggetti di età > 18 anni). La segnalazione si riferisce ad un caso di febbre con cefalea, ad esito non disponibile nonostante le richieste di follow up inoltrate al segnalatore.

Vaccini bivalenti difterite-tetano (DT)

Sono state inserite 44 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT) insorte nel 2017, di cui 6 casi sono relative a soggetti in età pediatrica (≤ 16 anni). Tutte le reazioni avverse sono state definite non gravi.

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 16,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in linea con quello osservato negli ultimi 3 anni (17 nel 2016 e 17 nel 2015).

In due casi sono state osservate reazioni locali nel sito di inoculazione, mentre in un caso viene descritta una sintomatologia cutanea generalizzata a carattere transitorio e caratterizzata da prurito. Sono stati riportati inoltre 1 caso di febbre con vomito e 1 caso di cefalea associata a diarrea.

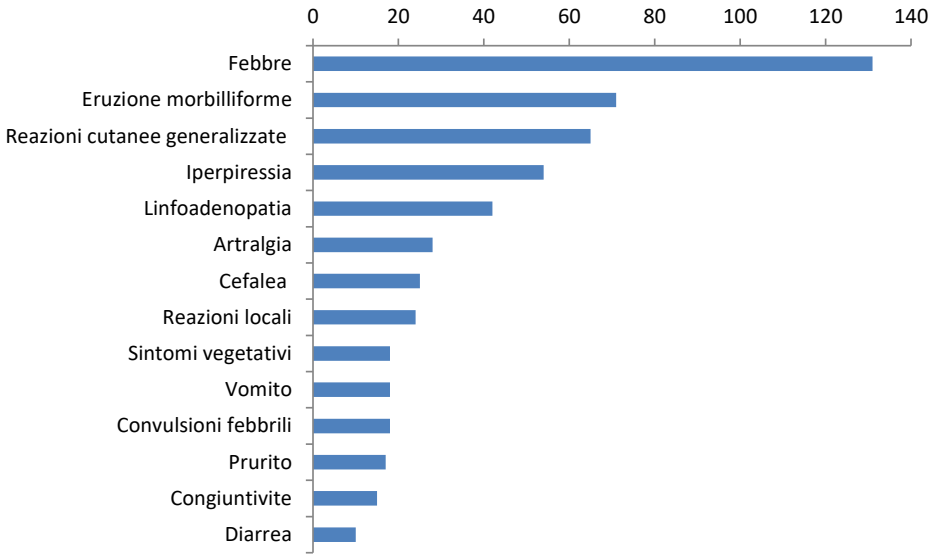
Vaccini trivalenti morbillo-parotite-rosolia (MPR)

Nel 2017, sono state inserite 389 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini MPR insorte nell'anno.: 315 si sono verificate nella popolazione di età ≤ 16 anni.233 (73,9%) sono state definite come non gravi e 75 (23,8%) come gravi (nel restante 2,3% delle segnalazioni la gravità non era definita).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 49,2 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in riduzione rispetto a quello osservato negli ultimi 3 anni (58 nel 2016 e 61 nel 2015).

La distribuzione di queste segnalazioni, indipendentemente dal nesso di causalità, per tipologia di reazione è riportata nella figura 14.

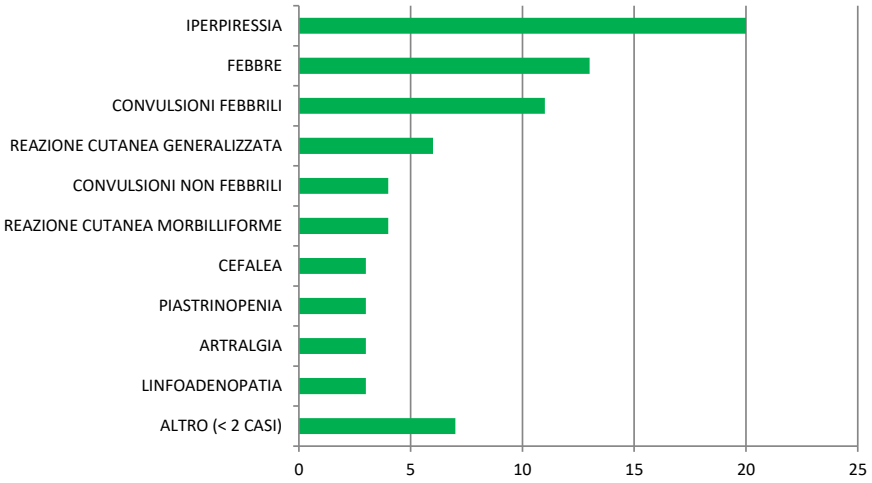
Figura 14. Vaccini trivalenti MPR: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte (n. 114) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 10)



Le segnalazioni di sospette reazioni avverse principali che sono state segnalate con una frequenza inferiore a 10 casi sono rappresentate da agitazione/irritabilità (9 casi), convulsioni non febbrili (8 casi) e piastrinopenia (5 casi).

Sul totale di 75 sospette reazioni avverse gravi a vaccini MPR, 41 (54,7%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 18 (24%) sono risultate non correlabili, 10 (13%) indeterminate e 6 (8%) non classificabili. La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni correlabili è riportato in figura 15.

Figura 15. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini MPR inserite e insorte nel 2017 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



Il 42% circa di queste sospette reazioni avverse è rappresentato da "iperpiressia" (rialzo della temperatura corporea superiore a 38° C, n. 20) e "febbre" (n. 13), con esito risoluzione completa dell'evento nella quasi totalità dei casi. La terza sospetta reazione avversa correlabile alla vaccinazione osservata in ordine di frequenza è rappresentata da "convulsioni febbrili" (11 casi, di cui 7 con esito risoluzione completa, 1 con esito miglioramento e 1 con esito non disponibile).

Più raramente sono risultate correlabili alla vaccinazione le reazioni cutanee generalizzate (6 casi di cui 4 con risoluzione completa, 1 con miglioramento e 1 con esito non disponibile), le convulsioni non febbrili (4 casi di cui 1 con risoluzione completa, 1 con miglioramento e 2 con esito non disponibile) e la reazione cutanea morbilliforme (4 casi di cui 3 con risoluzione completa e 1 con miglioramento). Alcuni eventi avversi noti al vaccino MPR come la piastrinopenia, l'artralgia e la linfoadenopatia si sono presentate molto raramente. Nella categoria "altro", sono state riunite le sospette reazioni avverse correlabili alla vaccinazione che si sono presentate con una frequenza di 1 caso: reazione anafilattoide, porpora, congiuntivite.

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

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

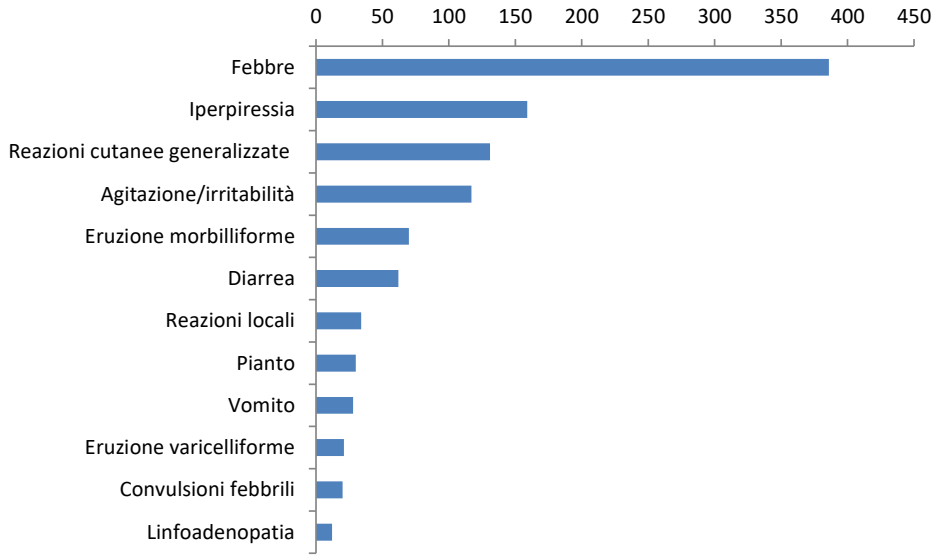
Nel 2017, sono state inserite complessivamente 719 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini MPRV, insorte nell'anno, di cui 716 si sono verificate nella popolazione di età ≤ 16 anni.

545 (76%) sono state definite come non gravi e 165 (23%) come gravi (nel restante 1% delle segnalazioni la gravità non era definita).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 131,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in aumento rispetto a quello osservato negli ultimi 3 anni (61 nel 2016 e 58 nel 2015), in relazione ad un progetto di Farmacovigilanza attiva in corso nel 2017/2018 in diverse regioni.

La distribuzione di queste segnalazioni per tipologia di reazione, indipendentemente dal nesso di causalità, è riportata nella figura 16.

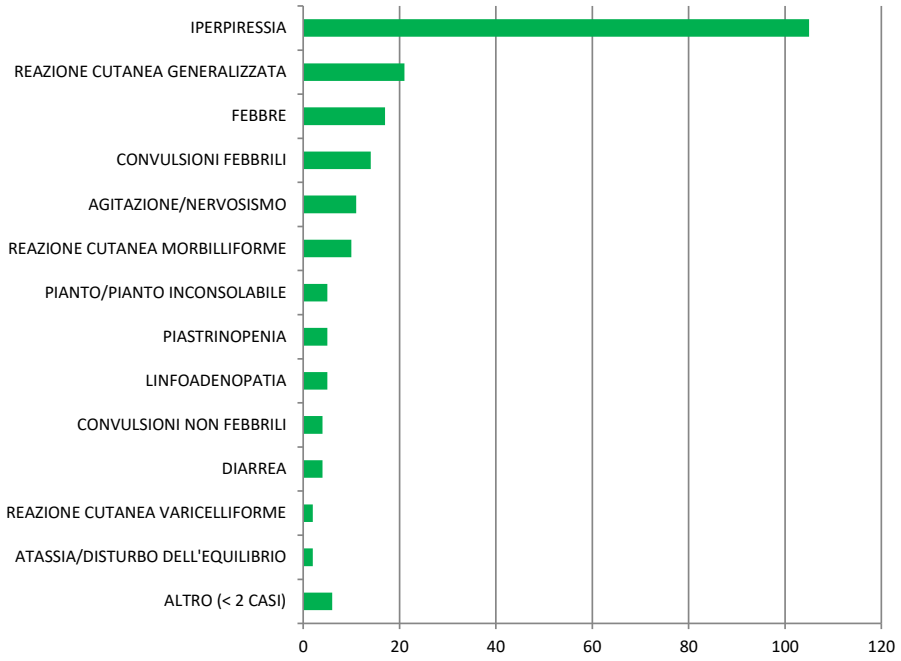
Figura 16. Vaccini tetravalenti MPRV: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte (n. 716) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite < 10)



Le segnalazioni di sospette reazioni avverse principali che sono state segnalate con una frequenza inferiore a 10 casi sono rappresentate da artralgia (8 casi) e convulsioni non febbrili (7 casi).

Sul totale di 165 sospette reazioni avverse gravi a vaccini MPRV, 129 (78,2%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 15 (9,1%) sono risultate non correlabili, 6 (3,6%) indeterminate e 15 (9,1%) non classificabili. La distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni correlabili è riportato in figura 17.

Figura 17. Distribuzione per tipo di reazione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini MPRV inserite e insorte nel 2017 nella popolazione di età ≤ 16 anni.



L'81,4% (n. 105) delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini MPRV è rappresentato da "iperpiressia" (rialzo della temperatura corporea superiore a 38° C). La seconda reazione avversa correlabile ai suddetti vaccini in ordine di frequenza è la "reazione cutanea generalizzata" (21 casi di cui 19 con risoluzione completa). La terza in ordine di frequenza è "febbre" (17 casi di cui 14 con esito risoluzione completa, 2 con miglioramento e 1 con esito non disponibile), seguita da "convulsioni febbrili" (14 casi, tutti con esito risoluzione completa).

Più raramente sono risultate correlabili alla vaccinazione "agitazione/nervosismo" (11 casi di cui 9 con esito risoluzione completa, 1 con miglioramento e 1 con esito non disponibile) e "reazione cutanea morbilliforme" (10 casi di cui 9 con risoluzione completa e 1 con miglioramento). Alcuni eventi avversi noti al vaccino MPRV come la piastrinopenia, la linfoadenopatia, la reazione cutanea vari celliforme e l'atassia si sono presentate molto raramente (≤ 5 casi). Nella categoria "altro", sono state riunite le sospette reazioni avverse correlabili alla vaccinazione che si sono presentate con una frequenza di 1 caso, fra cui artralgia, lipotimia e vomito.

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

Monovalenti antivaricella (V)

Nel 2017, sono state inserite 99 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini antivaricella insorte nell'anno, di cui 92 si sono verificate nella popolazione di età ≤ 16 anni. 74 sono state definite "non gravi" e 16 "gravi" (in 2 segnalazioni, la sospetta reazione avversa non è stata classificata per gravità).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 51,1 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in riduzione rispetto quello osservato negli ultimi 3 anni (78 nel 2016 e 106 nel 2015).

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

- febbre (25 casi di cui 23 con esito risoluzione completa e 2 non disponibile);
- reazioni nel sito di inoculazione (23 casi di cui 22 con esito risoluzione completa e 1 miglioramento)
- reazioni cutanee varicelliformi (19 casi di cui 16 con esito risoluzione completa, 2 con miglioramento e 1 non disponibile);
- linfoadenopatia (14 casi di cui 13 con risoluzione completa e 1 non disponibile);
- cefalea (9 casi di cui 5 con esito risoluzione completa, 1 con miglioramento e 3 non disponibile);
- iperpiressia (8 casi tutti con esito risoluzione completa)
- diarrea (6 casi con esito risoluzione completa)

Sono stati inoltre riportati con frequenza di 1 caso: convulsione non febbrile (esito risoluzione completa), atassia/perdita dell'equilibrio (esito risoluzione completa).

Sul totale delle 16 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti antivaricella, 10 sono risultate correlabili alla vaccinazione:

- 8 casi di iperpiressia con esito risoluzione completa;
- 1 caso di convulsione febbrile con esito risoluzione completa;
- 1 caso di atassia con esito miglioramento.

Tasso di segnalazione aggregato per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, nelle regioni dove sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale per MPR/MPRV/V

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi ad MPRV/MPR/V insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 240 di cui 187 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. L'86,1% (n. 161) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con MPRV/MPR/V riportava come esito la risoluzione completa dell'evento, il 10.2% (n. 19) miglioramento. In 7 (3.7%) schede di segnalazione, l'esito non è disponibile.

In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini MPRV/MPR/V è di 20 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Nel dettaglio, il tasso di segnalazione per reazioni avverse gravi correlabili è di 18 casi ogni 100.000 per il vaccino

MPRV, 12 casi ogni 100.000 per il vaccino MPR e 5 casi ogni 100.000 per il vaccino monovalente per la varicella.

La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione con MPRV/MPR/V è l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 10,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate, 95% delle quali con risoluzione completa. Seconda in ordine di frequenza è la febbre con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di circa 2,5 casi ogni centomila dosi, di cui il 77% circa con esito risoluzione completa, il 17% con miglioramento e il 6% con esito non disponibile. Le reazioni cutanee generalizzate rappresentano la terza reazione avversa grave correlabile alla vaccinazione MPRV/MPR/V in ordine di frequenza, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 74% circa con esito risoluzione completa il 19% con miglioramento e il 7% con esito non disponibile. Una simile distribuzione è riscontrata anche per le convulsioni febbrili, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate di cui oltre il 90% con esito risoluzione completa.

Si riportano di seguito le prevalenze delle altre reazioni avverse gravi correlabili a vaccinazione MPRV/MPR/V di maggiore interesse:

- esantema morbilliforme/varicelliforme: 1,3 casi per 100.000 dosi;
- convulsioni: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- piastrinopenia: 0,7 casi per 100.000 dosi;
- atassia/disturbo dell'equilibrio: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Vaccini monovalenti batterici

Monovalente anti-tetano (T).

Nel 2017, sono state inserite 61 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini antitetanici, insorte nell'anno. Rispetto al totale delle segnalazioni inserite, **26** segnalazioni a vaccini monovalenti antitetano si sono verificate nell'anno in esame **nella popolazione di età ≤ 16 anni**, di cui **21 (80,5%) non gravi** e **4 (15,4%) gravi**. 1 sola scheda non risultava categorizzata per gravità (non disponibile).

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 31 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in aumento rispetto quello osservato negli ultimi 3 anni (11 nel 2016 e 9 nel 2015).

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

- reazioni nel sito di inoculazione (15 casi di cui 5 con esito risoluzione completa, 3 con miglioramento, 3 non ancora guarito e 4 non disponibile)
- agitazione/irritabilità (5 casi di cui 2 con esito risoluzione completa, 2 non ancora guarito e 1 non disponibile)
- febbre (3 casi di cui 1 con esito risoluzione completa e 2 non ancora guarito)
- pianto (2 casi di cui 1 con esito risoluzione completa e 1 non disponibile)

Sono stati inoltre riportati con frequenza di 1 caso: iperpiressia (esito risoluzione completa), convulsioni febbrili (esito risoluzione completa), esantema diffuso (esito risoluzione completa), linfoadenopatia (esito non ancora guarito), prurito (esito risoluzione completa).

Sul totale delle 4 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti antitetano, 1 è risultata correlabile alla vaccinazione. Si tratta di un caso di febbre con dolore agli arti che si è risolto completamente nell'arco dei successivi 3 giorni.

Monovalenti anti-Haemophilus influentiae B (HiB)

Nel 2017, sono state inserite 5 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini anti-HiB, insorte nell'anno. Rispetto al totale delle suddette segnalazioni, **1** sola segnalazione a vaccino monovalente ant-HiB è insorta nel 2017 **nella popolazione di età ≤ 16 anni**. La segnalazione si riferisce ad un caso **non grave** di reazione locale associata a reazione tipo orticaria con esito miglioramento.

Vaccini monovalenti virali

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2017, sono state inserite 32 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini anti-HBV, insorte nell'anno. Rispetto al totale, **19** segnalazioni a vaccino monovalente anti-HBV si sono verificate nell'anno in esame **nella popolazione di età ≤ 16 anni**, di cui 15 non gravi e 4 gravi.

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 20,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in linea con quello osservato negli ultimi 3 anni (20 nel 2016 e 11 nel 2015).

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

- reazioni locali nel sito di inoculazione (5 di cui 4 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- febbre con nausea e/o vomito (3 casi di risoluzione completa);
- cefalea (2 casi 1 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- reazioni urticarioidi (2 casi 1 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- epistassi (2 casi con esito non disponibile)

Sono stati inoltre riportati con frequenza di 1 caso: reazione vegetativa (esito risoluzione completa); angioma del volto (esito non disponibile), artralgia (esito risoluzione completa).

Sul totale delle 4 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti anti-HBV, 2 sono risultate correlabili alla vaccinazione: un caso di febbre > 38°C e un caso di artralgia entrambi con risoluzione completa.

Monovalenti antipoliomielite inattivati (IPV)

Nel 2017, sono state inserite 8 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini IPV, insorte nell'anno. Rispetto al totale, **6** segnalazioni si sono verificate nell'anno in esame **nella popolazione di età ≤ 16 anni**, di cui **5 non gravi**, e **1 grave**.

Il tasso di segnalazioni per dosi vendute è di 9 segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute, valore tendenzialmente in riduzione rispetto quello osservato negli ultimi 3 anni (16 nel 2016 e 20 nel 2015).

L'unica segnalazione di sospetta reazione avversa grave è caratterizzata da artralgia insorta a seguito di somministrazione concomitante del vaccino IPV con vaccino monovalente anti-HBV a cui è stata attribuita la causalità della reazione avversa (reazione già discussa nel paragrafo precedente).

Altri vaccini monovalenti virali.

Nel 2017 sono state inserite in RNF

6 segnalazioni di sospetto AEFI da vaccino monovalente antimorbillo di cui 4 verificatesi nel 2017 (vaccino di importazione); 2 casi inseriti e insorti nel 2017 si sono verificati nella popolazione di età ≤ 16 anni, di cui 1

non grave (esantema morbilliforme) con esito non disponibile e 1 grave (febbre con convulsioni febbrili) con esito risoluzione completa.

Il confronto con l'Europa

Attraverso il database europeo di farmacovigilanza, Eudravigilance, è stato possibile confrontare i dati ottenuti a livello nazionale con quanto osservato negli altri Paesi Europei, attraverso un'analisi dei sospetti AEFI inseriti nel 2017 per Paese in cui si è verificata la reazione avversa, rispetto ai calendari vaccinali raccomandati (tabella 7).

Le nazioni europee confrontabili con l'Italia in base alla popolazione sono la Francia e il Regno Unito ed in base al calendario vaccinale/prevalenza d'uso dei vari vaccini Germania e Olanda.

Tabella 7: andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI per tipologia di vaccino nei Paesi Europei con popolazione o calendario confrontabili.

	ESAVALENTE	TETRAVALENTE (DtaP-Polio)	MPR	MPRV
Italia	1147	148	456	937
Francia	81	61	58	51
Regno Unito	5	12	10	4
Germania	566	296	222	374
Olanda	477	353	250	-

In Italia, Francia e Regno Unito, è raccomandata entro il primo anno di vita la vaccinazione per difterite, tetano, poliomielite, pertosse e antiemofilo B, mentre la vaccinazione antiepatite B è raccomandata e obbligatoria in Italia e raccomandata in Francia (obbligatoria per i nuovi nati dal 2018). Nel Regno Unito, per motivi epidemiologici, la vaccinazione per epatite B non era raccomandata all'intera popolazione pediatrica, ma solo alle popolazioni speciali. Dall'autunno 2017 è stata introdotta la campagna su popolazione per questa vaccinazione. Il calendario vaccinale raccomandato in Italia, Germania e Olanda prevede le stesse raccomandazioni sia in età pediatrica che in età adulta, con una simile prevalenza d'uso delle varie tipologie di vaccini.

In Italia (anche prima dell'introduzione della legge 119/2017), in Germania ed in Olanda, il vaccino esavalente è sempre stato quello maggiormente usato per la copertura di queste vaccinazioni, poiché riduce il numero di sedute vaccinali, migliorando l'accessibilità alla vaccinazione. I vaccini pentavalente, tetravalente, trivalente e i monovalenti per queste sei vaccinazioni sono invece utilizzati prevalentemente per il recupero degli inadempienti o per i richiami a partire dal 5°-6° anno di vita (compresi gli adulti). A parità di calendario vaccinale, la stessa raccomandazione all'utilizzo dell'esavalente è presente in Francia, dove però è stata riportata una notevole resistenza alla vaccinazione per l'epatite B che fino al 2018 non rientrava fra le obbligatorie. Infatti, mentre in Italia le coperture vaccinali per l'epatite B sono pressoché sovrapponibili a quelle delle vaccinazioni indice difterite-tetano-pertosse (intorno al 94% nel 2017), in Francia esiste una

discrepanza oscillante fra i 10 e i 20 punti percentuali fra le due vaccinazioni. La letteratura disponibile sottolinea, appunto, un utilizzo inferiore del vaccino esavalente in Francia, a favore di altre combinazioni come il vaccino pentavalente o il vaccino tetravalente associato ai vaccini monovalenti (Lévy-Bruhl et al. Extension of French vaccination mandates: from the recommendation of the Steering Committee of the Citizen Consultation on Vaccination to the law. Euro Surveill, 2018; 23(17): pii=18-00048). Nel Regno Unito, invece, la copertura per le 5 vaccinazioni pediatriche entro il primo anno di vita raccomandate fino all'autunno 2017 era assicurata dalle altre combinazioni vaccinali (pentavalente, tetravalente, trivalenti e monovalenti in varia associazione) (Assets Publishing Service Gov.UK: The hexavalent DTaP/IPV/Hib/HepB combination vaccine; Information for healthcare practitioners about the inclusion of hepatitis B vaccine in the routine infant immunisation programme; online publication).

Queste differenze in termini di prevalenza d'uso delle varie tipologie di vaccino comportano una diversa distribuzione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, influenzata anche, come già detto, dal contributo degli studi di farmacovigilanza attiva, dall'accessibilità ai sistemi di farmacovigilanza e dai fenomeni mediatici (in Italia, impatto del nuovo decreto-legge sugli obblighi vaccinali).

Il maggior numero di segnalazioni presenti in Eudravigilance per il vaccino esavalente proviene dall'Italia, seguita da Germania e Olanda. Rispetto alla popolazione target di questa vaccinazione (bambini fino a 12 mesi di età), il tasso di segnalazione per la popolazione di quella classe di età è di 245 segnalazioni ogni 100.000 bambini con <1 anno di età in Italia e di 276 segnalazioni ogni 100.000 bambini con < 1 anno di età in Olanda (paese con calendario vaccinale sovrapponibile all'Italia).

E' importante sottolineare che il dato italiano è stato inoltre influenzato dal lancio sul portale AIFA del sistema di segnalazione online Vigifarmaco, che semplifica la procedura di inserimento delle reazioni avverse sia da parte dei cittadini che degli operatori sanitari.

Nel 2017, inoltre, è stato osservato un aumento delle segnalazioni da cittadino nei mesi del dibattito pubblico sulla nuova legge dell'obbligo e nei mesi di settembre-ottobre, in corrispondenza dell'inizio dell'anno scolastico e delle scadenze per la presentazione alle scuole della documentazione relativa allo stato vaccinale (come già discusso nel paragrafo introduttivo). Questo incremento ha interessato soprattutto le segnalazioni relative ai vaccini esavalente e con componente morbillosa ed erano relative a casi scarsamente documentati, riferiti ad anni precedenti al 2016.

L'elevato numero di segnalazioni per i vaccini MPR (Morbillo, Parotite Rosolia) e MPRV (Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella) osservato in Italia rispetto agli altri paesi europei è legato allo svolgimento di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva che hanno, fra gli altri obiettivi, proprio quello di stimolare e incrementare il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa, oltre che sensibilizzare la popolazione all'importanza delle segnalazioni. Questo comporta che vengono segnalate anche reazioni avverse sospette lievi che nella routine vaccinale tendono a non essere riportate al medico e quindi al sistema di segnalazione spontanea.

Non si osservano particolari differenze con gli altri paesi europei per gli altri vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo vaccinale.

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. Particolare attenzione è stata posta, come richiesto, alla valutazione delle sospette reazioni avverse risultate correlabili alla valutazione del nesso di causalità.

In assenza di una anagrafe vaccinale nazionale, al momento, non è possibile calcolare un'incidenza effettiva delle reazioni avverse sospette e correlabili rispetto al numero di dosi realmente somministrate all'intera popolazione nazionale oggetto della Legge.

Tuttavia dai risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino nel 2017 non è emersa al momento nessuna possibile associazione fra sospetti rischi aggiuntivi e vaccini e quindi, nessuna problematica che possa destare allarme sulla sicurezza dei vaccini. L'approfondimento dei casi a livello della singola segnalazione e l'andamento generale non suggeriscono, infatti, la presenza di rischi aggiuntivi a quelli noti che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati. Infatti, la maggior parte di queste reazioni avverse correlabili sono note, ovvero già descritte sia negli studi pre-autorizzativi che negli studi post-autorizzativi e di vigilanza post-marketing e si sono verificate, come atteso, in un numero contenuto di soggetti. Anche rispetto al resto dell'Europa non si segnalano discrepanze significative in termini di rischio e le differenze osservate sono attribuibili ad una diversa prevalenza d'uso dei vaccini.

Con la prossima pubblicazione del Rapporto Vaccini 2017, si conferma l'impegno alla trasparenza dell'AIFA, una delle poche agenzie regolatorie nazionali a pubblicare un rapporto periodico sulla vigilanza e dunque sulla sicurezza dei vaccini, in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni e a rendere disponibili i dati relativi alle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini in Italia, attraverso un sistema di accesso presente sul portale istituzionale (sistema RAM).