

## Dott. Fabio Franchi

Specialista in Clinica delle Malattie Infettive

Specialista in Igiene e Medicina Preventiva

Xxxxxx

YYYYYY

## Compiti istituzionali dell'AIFA che sono stati disattesi negli ultimi due anni di riferimento disponibili (2014 e 2015).

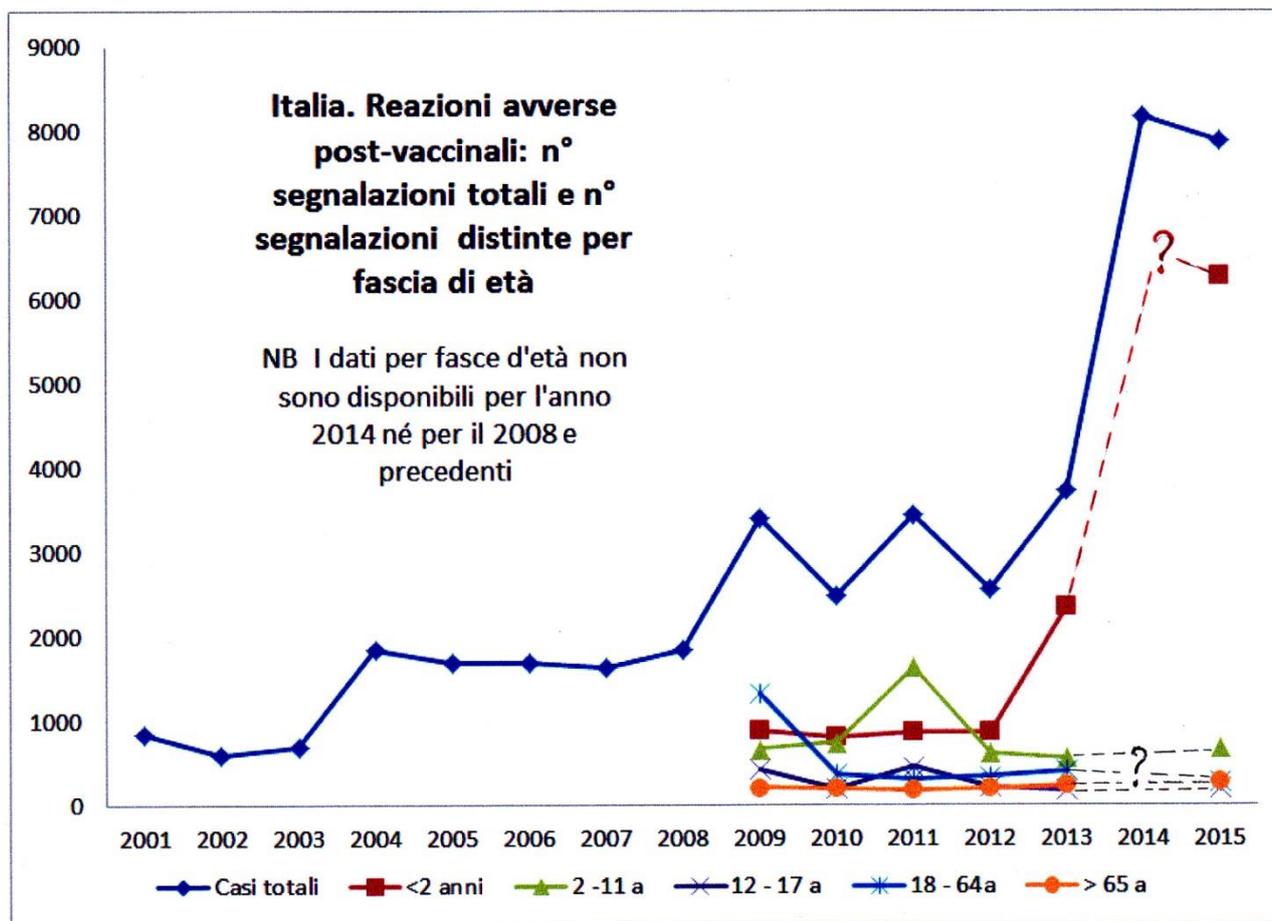
### Compiti istituzionali dell'AIFA

Il Decreto Ministeriale del Ministro Lorenzin, pubblicato nel 2015 sulla Gazzetta Ufficiale <sup>(1)</sup> e descritto negli aspetti salienti sul “Quotidiano sanità”<sup>(2)</sup>, introduce importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali. Il sistema nazionale di vigilanza è coordinato e controllato dall'AIFA.

*“Un punto essenziale del nuovo decreto è la trasparenza: **tutte le informazioni importanti inerenti la sicurezza dei medicinali devono essere rese tempestivamente accessibili al pubblico.** A questo scopo, il portale web dell'AIFA continuerà a giocare un ruolo fondamentale.”*

*“[...] Pertanto, al fine di garantirne il continuo miglioramento, tutti i sistemi di qualità delle agenzie europee responsabili per la farmacovigilanza devono essere sottoposti ad audit periodici e i risultati riferiti ogni due anni alla Commissione Europea.”*

Questa tempestività di comunicazione, questa completezza dell'informazione, questa trasparenza non sono state rispettate per quanto riguarda i vaccini. Ovvero, lo sono state fino al 2013, quando è stato pubblicato l'ultimo “Rapporto post marketing dei vaccini in Italia”. Notizie riguardanti il 2014 e il 2015 si trovano invece solo su i rapporti OSMED annuali <sup>(3)</sup>, che vengono pubblicati nel giugno dell'anno successivo a quello di riferimento, ma che forniscono informazioni rilevanti solo sui farmaci, molto carenti sui vaccini. Questo accade proprio nel momento in cui vi è stata un'impennata di (segnalazioni di) reazioni avverse riguardanti i bambini piccoli negli ultimi due anni (vedi grafico eseguito con i dati disponibili dell'AIFA):



Come si può osservare nel grafico, nel 2014 ci sono i totali, ma mancano i dati relativi alla suddivisione per fasce di età.

Balza all'occhio l'incremento per la fascia d'età sotto i due anni a partire dal 2013.

### Elenco parziale delle carenze informative con brevi commenti:

1. Nell'anno 2014 manca la distribuzione per fasce d'età degli effetti avversi, vedi grafico sopra riportato.
2. Manca la percentuale di reazioni gravi sul totale (in attesa di specificazione, si deve intendere che la stessa percentuale riguarda farmaci e vaccini. Se non fosse così, non avrebbe avuto senso accorparle:

Nel documento OSMED 2014 si asserisce: *“Analogamente al 2013, il 32% delle segnalazioni del 2014 è stato definito grave.”* La stessa percentuale è riportata per l'anno 2015 (OSMED 2015).

3. Sono carenti informazioni essenziali riguardanti la effettiva gravità delle segnalazioni, come spiegato nel documento AIFA:

*“Riguardo la gravità delle reazioni avverse in in farmacovigilanza una reazione è definita grave quando:*

- è fatale,
- ha provocato prolungato l'ospedalizzazione,

- *ha provocato invalidità grave permanente,*
- *ha permesso in pericolo la vita del paziente, causato anomalie congenite o difetti alla nascita.”*

*“Pertanto, nei casi in cui si verificano queste condizioni, ad esempio ricovero ospedaliero, potrebbero risultare gravi reazioni che di per sé non lo sono.”*

Quindi è indispensabile trovare il modo di distinguere tra reazione grave - che in realtà non lo è - da quella che è grave veramente. Lo sostiene lo stesso documento AIFA citato:

*“[...] la distinzione tra grave non grave ha una rilevanza sotto molti aspetti in primo luogo per le valutazioni sul caso specifico e per eventuali impatti sulla sicurezza in secondo luogo la gravità ha rilevanza in termini regolatori e di tempistica di trasmissione delle segnalazioni.”*

4. Ugualmente necessario operare una distinzione di gravità nell’ambito della SOC (Classe Sistemico Organica; esempi: Patologie gastrointestinali, Patologie vacolari). Così scrivono sul Rapporto per l’anno 2013:

*“Ogni SOC [Classe Sistemico Organica, in totale 26] include un’ampia varietà di concetti medici, ad esempio, la SOC “Patologie del tema nervoso” include condizioni come la cefalea, la sonnolenza e non solo convulsioni o encefalopatie, analogamente la SOC “Disturbi psichiatrici” include irrequietezza o agitazione e non solo disturbi più rilevanti.”*

5. Per quanto riguarda vaccini che vengono somministrati a bambini, giovani ed anziani con la stessa formulazione, non è possibile risalire alla distribuzione per fasce d’età. Così affermano nel documento citato:

*“Per molti vaccini l’offerta vaccinale proposta riguarda diverse classi di età ma [...] i dati di vendita dei vaccini non permettono di stratificare bambini, adulti ed anziani.”*

Un correttivo dovrebbe essere trovato. Uno semplice potrebbe essere quello di preparare confezioni diverse per bambini ed adulti, anche se il contenuto è uguale.

6. Tassi di segnalazione diversi sono riportati per i singoli vaccini, nel 2013. Tale informazione manca per gli anni 2014 e 2015. Riportiamo i dati del 2013:

*“Tassi di segnalazione elevati sono stati riscontrati per i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (123,7 per 100.000). La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici ha riguardato i vaccini pneumococcici (72,5 per 100.000 100.000), seguiti dai vaccini meningococcici (40,9 per 100.000) ed i vaccini antitetanici (21,3 per 100.000). Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato i vaccini contro il morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MP R V) (90,5 per 100.000), i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000), i vaccini antiinfluenzali (1,8 per 100.000) ed i vaccini contro papilloma virus (30,0 per 100.000).”*

Lo stesso vaccino può dare luogo ad effetti avversi in proporzione differente a seconda della Casa Produttrice. La tabella che segue è solo a scopo di esempio. Perché abbia un qualche valore, una tabella simile dovrebbe essere rapportata al numero di dosi somministrate per

ciascuno, come ammesso nel testo (“Non disponendo di dati sul numero di dosi somministrate per singola regione, non è possibile stimare il tasso di segnalazione.”).

Tabelle simili mancano per gli anni 2014 e 2015; la seguente è riferita all’anno 2013:

**TABELLA 33**

Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccinazione per vaccino in commercio

Vaccino	Segnalazioni	
	Numero	%
Avaxim	8	17,8
Epaxal	21	46,7
Havrix	13	28,9
Vaqta	3	6,6
<b>Totale</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

7. Riguardo il 2013, ma non per il 2014 e 2015, si sa che alcune formulazioni hanno una percentuale maggiore di effetti gravi. Ad esempio:

**TABELLA 21**

Distribuzione delle segnalazioni per i diversi tipi di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (2013)

Vaccino	Componente	Segnalazioni totali (% gravi)	Tasso x 100.000 dosi
Priorix	MPR	506 (8,1)	117
MMRVaxPro	MPR	215 (16,3)	43
Varivax	V	96 (5,3)	62
Varilrix	V	289 (8,7)	380
Priorix Tetra	MPRV	319 (16,9)	144

Inoltre, vi è una diversa distribuzione di segnalazioni per SOC per diverse formulazioni, per esempio (mancano quelle relative al 2014 e 2015):

**TABELLA 22**

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n=1.108), 2013

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>		
	Priorix (MPR)	MMRVAXPRO (MPR)	Priorix tetra (MPR)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	78,3	73,5	84,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	32,2	35,8	31,0
Patologie del sistema nervoso	10,5	13,0	16,0
Disturbi psichiatrici	18,6	7,9	21,3
Patologie gastrointestinali	6,9	10,7	6,3
Infezioni e infestazioni	4,2	8,8	11,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,0	4,7	6,9
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,4	6,5	2,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3,6	5,6	2,2
Patologie vascolari	2,6	7,9	0,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,0	1,9	2,2
Patologie dell'occhio	0,8	3,3	0,3

8. Nei Rapporti OSMED 2014 e 2015, manca il numero di vaccini utilizzati in quegli anni. Nel Rapporto relativo al 2013, invece c'è:

#### VACCINI UTILIZZATI NEL 2013

(Fonte: elaborazione su dati da flusso OsMed relativo all'erogazione di vaccini attraverso le farmacie territoriali (comprensivi dell'acquisto diretto da parte del cittadino), e su dati da flusso Tracciabilità del Farmaco, relativo all'erogazione da parte delle strutture sanitarie pubbliche).

ATC	Tipo vaccino	Dosi 2013* (x 1000)
<b>J07A</b>	DT	317,7
	DTP	392,0
	Vaccino colerico	35,6
	Vaccino haemophilus influenzae b	9,3
	Vaccino meningococcico	801,6
	Vaccino pneumococcico	1.905,8
	Vaccino tetanico	325,0
	Vaccino tifoideo	160,4
<b>J07B</b>	HPV	720,4
	IPV	33,0
	MPR	1.148,6
	MPR-Varicelloso	9,7
	Vaccino della febbre gialla	33,9
	Vaccino encefalite giapponese	31,4
	Vaccino epatitico a	197,8
	Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r)	8,0
	Vaccino epatitico b (dna r)	166,6
	Vaccino influenzale	12.049,2
	Vaccino rabbico	9,4
	Vaccino rotavirus	71,1
	Vaccino varicelloso	231,6
<b>J07C</b>	DT-IPV	11,9
	DTP-IPV	599,4
	DTP-IPV-HBV-Hib	6,0
	DTP-IPV-Hib	1.486,3

\* Numero dosi vendute

9. Per gli anni 2014 e 2015 manca la importantissima tabella con distribuzione delle segnalazioni per classe ATC (Classe Terapeutica) e per gravità, di seguito quella relativa al 2013:

**TABELLA 9**  
Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità (2013)

ATC - Classe Terapeutica	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Tasso di segnalazione x 100.000 dosi*
J07AE - Vaccini colerici	-	-	5	-	5	14,9
J07AG - Vaccini dell' <i>Hemophilus influenzae</i> tipo B	-	1	3	-	4	42,9
J07AH - Vaccini meningococcici	-	43	278	7	328	40,9
J07AJ - Vaccini pertossici	-	15	96	2	113	28,8
J07AL - Vaccini pneumococcici	1	149	1.125	106	1.381	72,5
J07AM - Vaccini tetanici	-	16	121	-	137	21,3
J07AP - Vaccini tifoidei	-	-	27	-	27	16,8
J07AX - Altri vaccini batterici	-	4	10	1	15	-
<b>J07A - Vaccini batterici</b>	<b>1</b>	<b>215</b>	<b>1.606</b>	<b>115</b>	<b>1.937</b>	<b>49,1</b>
J07BA - Vaccini dell'encefalite	-	-	5	-	5	15,9
J07BB - Vaccini influenzali <sup>^</sup>	7	47	157	3	214	1,8
J07BC - Vaccini epatitici	-	12	64	1	77	20,7
J07BD - Vaccini morbillosi <sup>§</sup>	-	130	893	25	1.048	90,5
J07BF - Vaccini poliomielitici	-	-	5	-	5	15,2
J07BG - Vaccini rabici	-	-	6	-	6	63,9
J07BH - Vaccini della diarrea da rotavirus	-	12	65	11	88	123,7
J07BK - Vaccini varicellosi	-	30	342	12	384	165,8
J07BL - Vaccini della febbre gialla	-	4	29	-	33	97,4
J07BM - Vaccino papillomavirus	-	30	178	8	216	30,0
<b>J07B - Vaccini virali</b>	<b>7</b>	<b>236</b>	<b>1.429</b>	<b>50</b>	<b>1.722</b>	<b>11,7</b>
<b>J07C - Vaccini batterici e virali in associazione</b>	<b>-</b>	<b>159</b>	<b>1.393</b>	<b>107</b>	<b>1.659</b>	<b>78,9</b>
<b>Totale</b>	<b>8</b>	<b>433</b>	<b>3.128</b>	<b>158</b>	<b>3.727</b>	<b>18,0</b>
(%)	(0,2%)	(11,6%)	(83,9%)	(4,2%)		

\* nel calcolo del tasso di segnalazione sono state escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)  
<sup>^</sup> i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2013  
<sup>§</sup> in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

10. Nel 2014 e nel 2015 sono carenti informazioni riguardo alle segnalazioni di effetti avversi per SOC, per gravità e per fasce d'età **per gruppi di vaccini** (Vaccini esavalenti, vaccini tri e tetra valenti, vaccini antipolio, vaccini antiepatite B, vaccini anti meningite, vaccini anti pneumococco, vaccini anti influenza, vaccini anti morbillo parotite rosolia e varicella vaccini anti HPV vaccini anti rotavirus, vaccini antiepatite A).
11. Nella seguente tabella tratta dal documento OSMED 2014 (e qui riportata parzialmente), tra i primi 30 principi attivi per numero di segnalazioni non sono inclusi i vaccini, i quali si sarebbero piazzati di diritto ai primi posti. Manca analoga tabella che includa i vaccini (o facendone una a parte) per gli anni 2014 e 2015.

**Tabella 8.1.5.** Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 (numero assoluto di segnalazioni)

Rank	Principio Attivo	Numero segnalazioni	Inc. %	Cum. %
1	Warfarin	2.397	4,6%	4,6%
2	Amoxicillina/Acido Clavulanico	2.283	4,4%	9,0%
3	Acido Acetilsalicilico	1.379	2,6%	11,6%
4	Ketoprofene	879	1,7%	13,3%
5	Amoxicillina	794	1,5%	14,8%
6	Clopidogrel	758	1,4%	16,3%
7	Dabigatran	723	1,4%	17,6%

12. Nel rapporto OSMED 2014, viene anche segnalato un aumento dei casi psichiatrici. Poiché i casi nelle fasce d'età da 2 anni in poi sono rimaste stazionarie, se ne deduce che l'aumento dei casi psichiatrici e delle patologie sistemiche è avvenuto nella fascia da 0 a <2 anni d'età:

*“L'incremento delle reazioni avverse appartenenti alla SOC (System Organ Class) delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (+64% rispetto all'anno precedente) e così anche per quello dei disturbi psichiatrici (+66% rispetto all'anno precedente) è da attribuire in particolar modo all'aumento delle segnalazioni da vaccino.”*

Cosa si intende per “casi psichiatrici” in bimbeti di età inferiore ai 2 anni? Vedi osservazioni al punto 4. Riguardo l'anno 2015, al proposito niente viene detto.

13. Alcune Regioni segnalano molto più di altre. Questo succedeva nel 2013:

*“È stata osservata una forte variabilità regionale con il tasso di segnalazione del Nord 29,9 per 100.000 dosi triplo rispetto quello del centro del sud. 1/3 delle segnalazioni rappresentato da una sola regione Veneto con tasso di segnalazione di 75,7 per 100.000 dosi. Il tasso elevato è spiegabile dalla presenza di diversi progetti di sorveglianza attiva in corso nella regione.”*

Nel 2015 la situazione era ancora più sbilanciata (OSMED 2015):

*“Nel 2015 il 70% delle segnalazioni relative ai vaccini proviene dalla Regione Veneto”.*

Se, per ragionevole ipotesi, noi assumessimo che le reazioni avverse si sono presentate nella stessa percentuale del Veneto anche nelle altre regioni, avremmo il seguente risultato (relativo al 2015): 69.050 reazioni avverse da vaccini, di cui 60.902 in bambini sotto i dodici anni. Anche se solo il 10% di queste fossero gravi, si arriverebbe ad oltre 6.090 casi gravi all'anno negli infanti (Calcoli effettuati: segnalazioni provenienti dal Veneto (70% di 7.892 segnalazioni totali) = 5.524. Popolazione del Veneto rispetto a quella italiana: 8% circa, ovvero 12,5 volte minore.  $5.524 \times 12,5 = 69.050$ ;  $88,2\%$  di  $69.050 = 60.902$ ).

NB Il calcolo è ovviamente approssimativo: dovrebbe essere fatto non sulla popolazione intera, ma sul numero di dosi di vaccino. Mancando questo dato, dobbiamo accontentarci ed assumere che ci sia una certa omogeneità del numero di bimbi e vaccinazioni in tutta Italia. Questi numeri sono comunque più vicini alla realtà dei 7.892 casi ufficiali riconosciuti.

Sarebbe utile avere a disposizione i dati necessari per effettuare un calcolo più preciso, specie per gli anni 2014 2015.

## Conclusioni

L'incremento delle segnalazioni negli ultimi 3 anni si è accompagnata paradossalmente a: a) minor informazione, b) annullamento (o ridimensionamento) dei programmi di vigilanza attiva<sup>(4)</sup>, c) investimento di ingenti risorse in programmi di marketing al fine di promuovere una politica vaccinale sempre più ambiziosa<sup>(5)</sup>.

*OSMED 2014. [...] Questo risultato evidenzia come l'attività di farmacovigilanza necessiti di continua stimolazione e come, purtroppo, si perdano facilmente i risultati raggiunti nel momento in cui viene meno l'incentivo."*

*"Complessivamente la metà delle Regioni/Province Autonome (11/21) ha presentato un andamento decrescente delle segnalazioni, ciò in gran parte può essere ascritto al termine di alcuni studi di farmacovigilanza attiva."*

*OSMED 201: "Per quanto riguarda i vaccini la riduzione è più estesa (14 regioni su 21 Regioni/Province Autonome hanno una diminuzione del numero di segnalazioni da vaccini), situazione compensata dall'incremento in Veneto, legata ad un progetto di sorveglianza attiva sul vaccino MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella)*

Progetti di farmaco vigilanza che – noi riteniamo – devono essere rinforzati invece che abbandonati.



Trieste, 10 ottobre 2016

---

<sup>1</sup> Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015 il decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE)

<sup>2</sup> [http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo\\_id=29617](http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=29617)

<sup>3</sup> "L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale OSMED (Osservatorio Nazionale sull'uso dei medicinali)"

<sup>4</sup> OSMED 2014: *"Complessivamente la metà delle Regioni/Province Autonome (11/21) ha presentato un andamento decrescente delle segnalazioni, ciò in gran parte può essere ascritto al termine di alcuni studi di farmacovigilanza attiva."*

<sup>5</sup> Ministero della Salute: accordo di collaborazione con la Regione Veneto per la progetto CCM, del valore di 494.500€ (dal 2014 al 31 dicembre 2016) per lo sviluppo di un sistema di decisione assistita per le vaccinazioni tramite il sito "vaccinarsi.org ed altri siti e social network specificatamente dedicato alle vaccinazioni