

Dott. Fabio Franchi

Specialista in Clinica delle Malattie Infettive

Specialista in Igiene e Medicina Preventiva

Xxxxxxx

YYYYYYY

Spett **Uffici tecnici**

AIFA Ufficio di Farmacovigilanza

e p.c. alla Dott.ssa Patrizia Fxxxxxxx,

Dirigente Farmacista

Gentilissima dottoressa,

innanzitutto La ringrazio per la risposta.

Mi fa piacere che anche Lei sia favorevole alla trasparenza e condivisione dei Vostri dati preziosi. In effetti sono anche un po' nostri, visto che AIFA è un'agenzia pubblica.

Inserirò miei commenti ed ulteriori domande nello scritto che Lei mi ha spedito tramite la dott.ssa Gioia Locati.

In riferimento a quanto da Lei segnalato le facciamo presente quanto segue.

AIFA è assolutamente consapevole dell'importanza della trasparenza nell'ambito dei propri compiti istituzionali da prima del Decreto Ministeriale del 2015. A tal riguardo, Le segnaliamo che tale percorso di trasparenza e di condivisione dei dati, come da Lei stesso evidenziato, è iniziato già nel 2009, proprio attraverso la pubblicazione del Rapporto Vaccini e di documenti più tecnici, come i case definition per alcuni AEFI in collaborazione con il Brighton Collaboration Group (pubblicati e in corso di pubblicazione sulla rivista Vaccine) e la *Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione* pubblicata sul sito dell'AIFA il 01/02/2016. Inoltre, nel corso del 2014, è stato istituito presso l'AIFA il gruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza, appunto al fine di ottimizzare le attività nazionali di sorveglianza post-marketing dei vaccini (Vaccinovigilanza) attraverso l'organizzazione di un gruppo di lavoro con competenze miste (farmacovigilanza, prevenzione/sanità pubblica).

Partendo dal presupposto che il Rapporto Vaccini riassume ed espone i dati di farmacovigilanza passiva in termini di segnalazioni di reazioni avverse, indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità, come riportato nel Rapporto 2012, le oscillazioni nel numero delle segnalazioni sono attribuibili prevalentemente a progetti di Farmacovigilanza attiva: *dall'analisi delle segnalazioni 2012 si osserva una diminuzione dell'attività di segnalazione rispetto all'anno precedente (da 3.433 segnalazioni nel 2011 a 2.555 nel 2012) un livello simile a quello rilevato nel 2010 (Figura 2).*

La ringrazio della puntualizzazione: [dai grafici super-appiattiti](#) che avete pubblicato si riesce a risalire - solo con adeguate amplificazioni ed armati di righello - ai dati che li sottendono. Questi dovrebbero essere (almeno quasi) uguali nel rapporto Vaccini 2013 e rapporto OSMED 2013 ([grafici riportati alla fine del presente documento](#)). Invece sono molto diversi tra loro. Di più: sono diversi tra loro e differiscono anche dalle cifre che fornisce Lei. Come si spiega?

	N° reazioni avverse - 2011	N° reazioni avverse - 2012
Dott. Patrizia Fxxxxx	3.433	2.555
Grafico OSMED 2013	c.a 3.428	c.a 3.714
Grafico Rapporto Vaccini 2013	c.a 4.390	c.a 2.880

*La riduzione può essere spiegata dalla conclusione di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva avviati a livello regionale con i fondi destinati alla farmacovigilanza (ad esempio lo studio di sorveglianza sulla vaccinazione HPV). Questo è un aspetto importante del sistema italiano di farmacovigilanza: se da un lato l'avvio di progetti di FV attiva ha potenziato e migliorato le attività di FV, dall'altro si osserva che un aumento consistente delle segnalazioni è legato alla durata del progetto di FV attiva, al termine del quale la numerosità delle segnalazioni tende a tornare a livelli pre-progetto. Questo fenomeno può contribuire a eventuali **distorsioni** nella valutazione dei dati (pag 31).*

Capisco, anzi, avevo già capito. Infatti voi stessi avete espresso in più occasioni dispiacere per la interruzione di tali progetti (vedi più avanti).

Nel 2014 si è avuto un incremento nel numero delle segnalazioni verosimilmente per effetto di progetti specifici di sorveglianza attiva condotte in aree diverse. Ci si attende che la chiusura degli stessi progetti ingeneri come in passato un'oscillazione del tasso di segnalazione che potrebbe dare adito ad un'erronea interpretazione dei dati. Pertanto, come già avvenuto precedentemente, si è presa in considerazione la possibilità di una valutazione su un arco temporale maggiore (biennale, 2014-2015) dei dati di farmacovigilanza che permetta una prospettiva, una visione di insieme più chiara.

L'apertura e chiusura di tali progetti può ingenerare "una erronea interpretazione dei dati". Allora qual è la interpretazione giusta? A parte il fatto che io non li ho interpretati, bensì li ho riportati e poi commentati, quali dati a disposizione sui documenti AIFA sono giusti?

Se ho ben capito, "avete preso in considerazione la possibilità di una valutazione ... dei dati di farmacovigilanza..." Intende dire che non avete ancora deciso se e quando pubblicare il rapporto vaccini 2014-2015? nonostante siamo arrivati presto alla fine del 2016? Le vostre pubblicazioni sui vaccini -a differenza dell'OSMED che si occupa di farmaci - escono in modo molto irregolare, come si evince dalla seguente tabellina:

Rapporto post-marketing Vaccini	Data di pubblicazione

Rapporto 2009-2010	02/12/2011
Rapporto 2011	21/02/2013
Rapporto 2012	04/10/2013
Rapporto 2013	30/03/2015
Rapporto 2014	(ancora in gestazione)
Rapporto 2015	(ancora in gestazione)

Posso capire che il primo di tali documenti sia stato molto impegnativo essendo appunto il primo, ma gli altri? Con i mezzi informatici di oggi non credo ci voglia molto ad effettuare gli aggiornamenti e ad apportare le necessarie modifiche.

Io capisco che vi possano essere variazioni di flusso dei dati per l'alternarsi di vigilanza attiva e passiva. Questo problema potrebbe essere ovviato con progetti continui portati avanti negli anni in zone campione in tutta Italia. Che ne pensate?

Le facciamo altresì presente che la chiusura dei progetti di farmacovigilanza attiva finora posti in essere non vuole automaticamente significare annullamento o ridimensionamento dell'attenzione verso la valutazione prospettica delle reazioni avverse, dal momento che ad essa corrisponde la presentazione e l'approvazione nei tempi tecnici previsti dalla normativa di nuovi progetti a livello regionale e nazionale. I risultati di tali progetti vengono resi disponibili dai singoli responsabili degli stessi programmi di farmacovigilanza attiva nelle sedi ritenute più idonee (portali regionali, portale AIFA, letteratura scientifica)

Chiusi alcuni progetti, se ne aprono degli altri, benissimo! Ma allora perché Voi stessi vi lamentate al riguardo? Lasciate capire addirittura che, se fosse per Voi, fareste in modo diverso:

“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.” (Rapporto OSMED 2014)

In questo scenario, qualsiasi estrapolazione di dati da fonti diverse e con scopi diversi, come quella effettuata per la tabella da lei presentata a pagina 2, risulta pericolosa e può condurre a conclusioni non corrette.

La tabella presentata da me a pagina 2 è in realtà un grafico. Perché pericoloso? Pericoloso pur riportando i Vostri dati? Pericoloso o sbagliato? Se sbagliato, perché non mi fornite i numeri giusti che io ho appunto richiesto? Sono tanto diversi? Sono curioso. Le mie fonti sono i documenti AIFA. Le estrapolazioni sono poche, indispensabili per colmare Vostre carenze. Le mie estrapolazioni e le fonti sono evidenziate correttamente.

Stante queste premesse, Le riportiamo di seguito alcune precisazioni.

1. Una prima precisazione da fare è che nel rapporto OSMED vengono considerate le reazioni inserite nell'anno di riferimento, mentre nei rapporti vaccini vengono considerate quelle con insorgenza nell'anno considerato ed inserimento fino al 31/03 dell'anno successivo. Inoltre, nel Rapporto 2013 è presente una sezione *Aggiornamento segnalazioni anni precedenti* in cui sono riportate le reazioni inserite nell'anno ma con insorgenza negli anni precedenti. Questa differenza di impostazione non permette di confrontare in maniera precisa e statisticamente rilevante i dati dei Rapporti Vaccini con il dato del Rapporto OSMED nell'ambito di una serie storica.

Qui, se ho capito bene, vi possono essere piccole differenze per inserimento di casi riferiti all'anno precedente e pervenuti in ritardo. Dovrebbero modificare poco le curve, in realtà.

2. In riferimento alla sua osservazione sulla distribuzione per fasce d'età degli eventi avversi, Le sottolineiamo nuovamente che lo scopo del Rapporto OSMED è di rendere disponibili i dati di consumo *in considerazione di una loro utilità di impiego a supporto di attività di pianificazione, programmazione e verifica in campo farmaceutico-sanitario*. In tal senso, i dati di farmacovigilanza passiva vengono riportati in maniera aggregata solo per completezza di informazione.

Cosa significa? I dati OSMED possono essere considerati affidabili oppure no? Sono informazioni reali o devono essere corrette? Sono affidabili a seconda dello scopo? Devo credere che, per scopi diversi da quelli da Voi scelti, siano errati?

3. Per i vaccini la percentuale di reazioni gravi è rimasta stabile negli anni (solo nel 2011 si è avuta una leggera flessione, 9 %), variando tra il 13 ed il 15% del totale. Quindi, il dato 32% del Rapporto OSMED 2014 è riferito globalmente sia a farmaci che vaccini.

È di questo che mi lamentavo: avete messo insieme mele e banane, senza specificare per quanto incidono le mele e per quanto le banane. Per cortesia, mi può riferire la percentuale con precisione (compreso un decimale) per il 2014 e poi per 2015? Fino a che non specificherete o correggerete, l'unica comprensione legittima è quella che ho espresso.

4. Il concetto di gravità o serietà (seriousness) è diverso da quelli di severità (severity). Una reazione severa, concetto che si riferisce all'intensità della reazione, può non essere grave. La gravità si riferisce a reazioni che rispondono ai criteri ben precisi, da lei elencati:

- reazione fatale
- reazione che provoca o prolunga l'ospedalizzazione
- provoca invalidità permanente
- mette in pericolo la vita del paziente
- provoca anomalie congenite o difetti alla nascita

A queste vanno aggiunte le reazioni gravi by default, che fanno parte di una lista pubblicata sul sito dell'Agenzia Europea dei Medicinali insieme ai criteri, che viene aggiornata periodicamente.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000166.jsp

Lei mi dà ragione sull'importanza della differenza tra gravità e severità, ma non mi fornisce i dati relativi separati, che avevo chiesto. In effetti, identificando gravità con seriousness, forse Lei vuole esprimere disaccordo su quanto scritto nei Rapporti? (cioè riguardo una quota non specificata di reazioni catalogate gravi senza esserlo veramente?)

Nel quadro idilliaco di totale trasparenza che ha menzionato all'inizio, ci troviamo davanti solo informazioni che non possono essere fornite? Tutte *top secret*?

Per le domande dalla 6 alla 15, riferite agli anni 2014 e 2015, i dati sono al momento in corso di attenta valutazione ai fini della pubblicazione del prossimo Rapporto Vaccini. Vogliamo qui soltanto ribadire che, come da lei riportato al punto 4, la SOC "Disturbi psichiatrici" include anche irrequietezza o agitazione e non solo disturbi più rilevanti. Quindi manifestazioni comuni come irrequietezza ed agitazione sono appartenenti alla SOC disturbi psichiatrici, questo spiega i "casi psichiatrici in bimbettoni di età inferiore ai 2 anni" da Lei citati. A tal proposito, Le ricordiamo che le reazioni avverse vengono classificate secondo la terminologia standardizzata e condivisa a livello internazionale nel dizionario medico per le attività regolatorie MedDRA, codificato e continuamente aggiornato sin dagli anni 90 dall'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Ma Voi i dati della *severity* e *seriousness* li avete. In più, ammettete che siano importanti. Per esempio Lei dice che i disturbi psichiatrici includono ANCHE irrequietezza, quindi anche ALTRO che non specificate. Quante le "irrequietezze", quanti i disturbi maggiori tra di essi? Cosa impedisce che vengano resi noti?

In conclusione, come già sottolineato in precedenza, non è corretto utilizzare i dati OSMED, ma è utile far riferimento all'analisi specifica di sorveglianza dei dati riferiti ai vaccini. Circa gli anni 2014 e 2015, le ribadiamo che l'Ufficio di Farmacovigilanza, in una logica di assoluta trasparenza che precede il Decreto Ministeriale da Lei citato ha considerato, così come è già stato per il primo rapporto 2009-10, la possibilità di un rapporto biennale che consenta di inquadrare eventuali fenomeni in un arco temporale più ampio.

Dunque Lei sconsiglia di usare i dati OSMED sui vaccini (Lei dichiara che sono fuorvianti, ho capito bene?). Bisogna invece far riferimento solo a quelli riportati nei rapporti postmarketing sui vaccini, che però mancano.

Lei conclude che non è stato ancora deciso se e quando pubblicare il rapporto biennale 2014-2015. Quindi, per conoscere i preziosi dati del 2014 dovremmo aspettare – per ben che vada - il 2017 (tre anni dopo).

Mi scusi la franchezza, ma si ha la netta impressione che, mentre il mondo dell'informazione corre sempre più veloce e gran parte delle informazioni arrivano oramai "in tempo reale", Voi intendiate, all'opposto, tendiate a rallentare i tempi!

La difficoltà a fornire dati così importanti - già a disposizione - è motivo di preoccupazione. Se così è, è fuori luogo parlare di "logica di assoluta trasparenza".

Perché non pubblicate annualmente il rapporto, come fate con l'OSMED, in cui è elaborata una mole tanto maggiore di dati? *Non c'è nessun impedimento tecnico da superare. Nessuno Vi toglie la facoltà di fare comunque considerazioni su eventuali fenomeni compresi in un lasso di tempo più ampio.*

In conclusione: potreste fornire i dati richiesti in una forma ufficiale (da preferire rispetto alla anonima) ed in un tempo ragionevole, diciamo entro la fine dell'anno 2016?

Per correttezza Le recapito la presente tramite la dott.ssa Gioia Locati, perché è giusto che anche lei possa leggere e confrontare.

Ringrazio Lei e l'Ufficio Tecnico per l'attenzione,



Trieste, 26 ottobre 2016

PS Nella pagina seguente i grafici menzionati nel testo

Grafico tratto dal Rapporto vaccini 2013:

FIGURA 1
Andamento delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno (2001-2013)

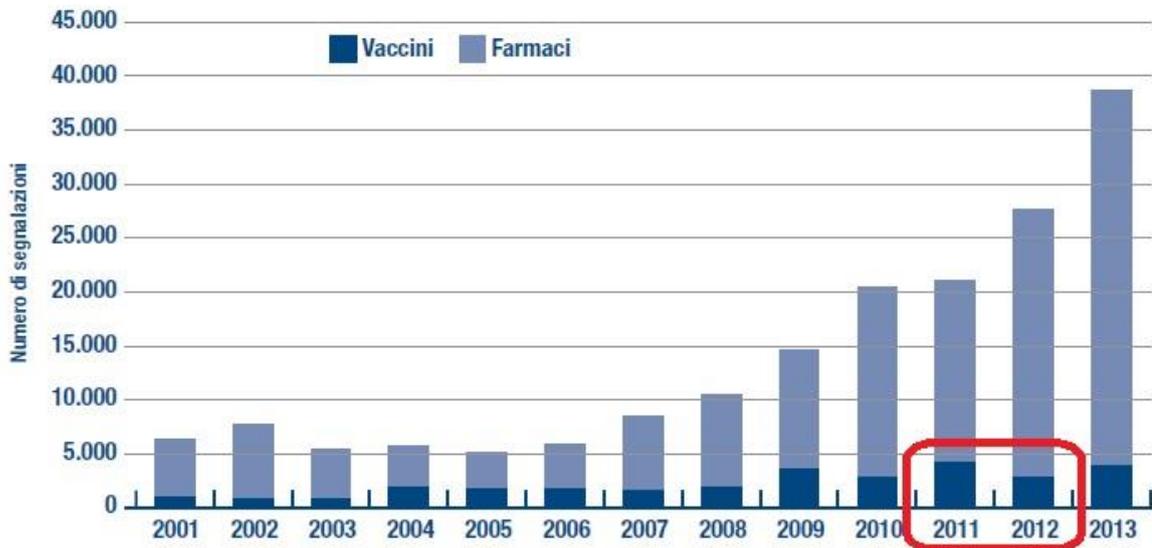


Grafico tratto dal Rapporto OSMED 2013:

Figura 8.2.2. Andamento delle segnalazioni (numero assoluto) da vaccini vs altri farmaci (Periodo 2001-2013)

