



La Vaccinovigilanza in Italia e l'andamento delle segnalazioni

Anna Rosa Marra

09/02/2022

Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

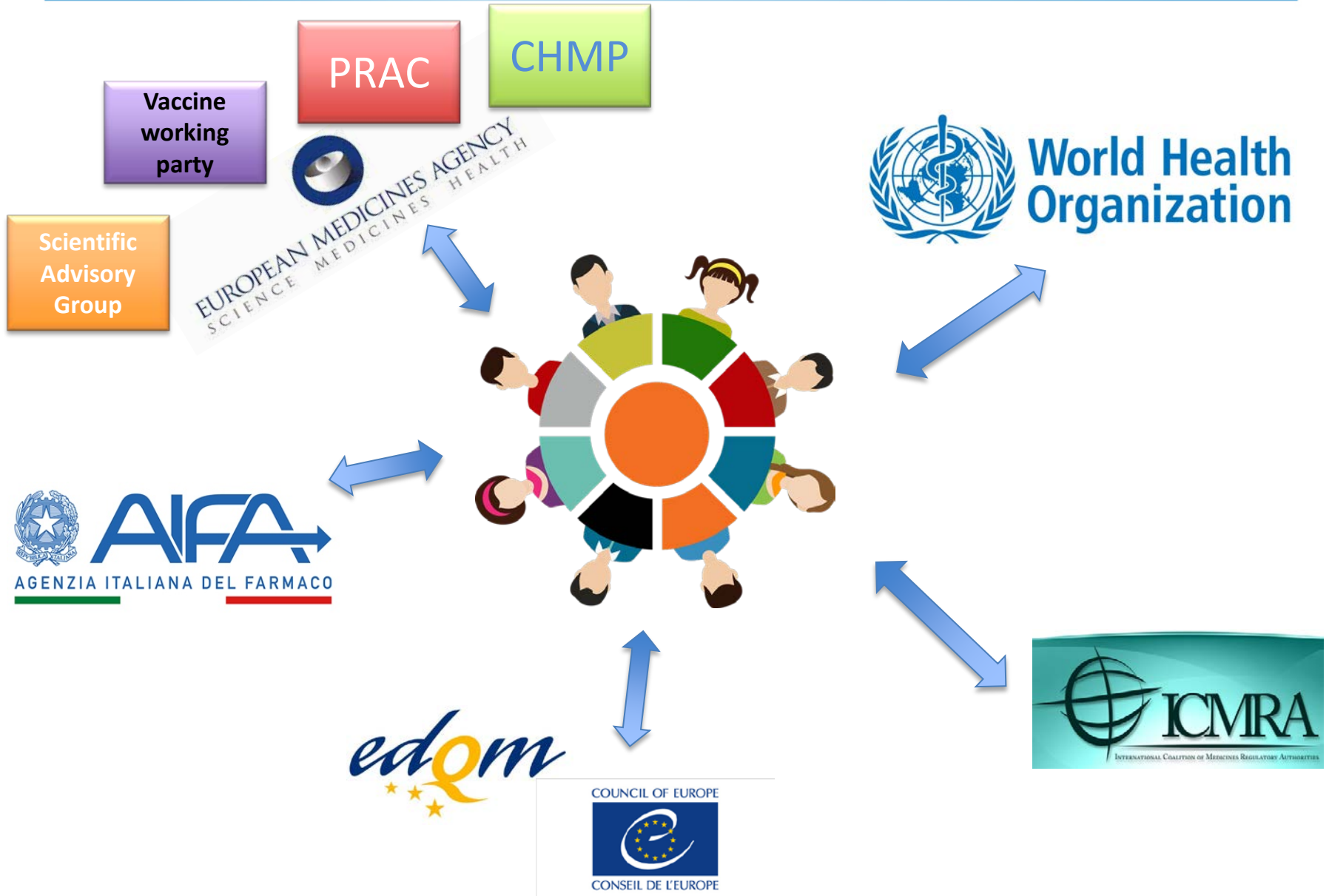
* **Anna Rosa Marra** secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso

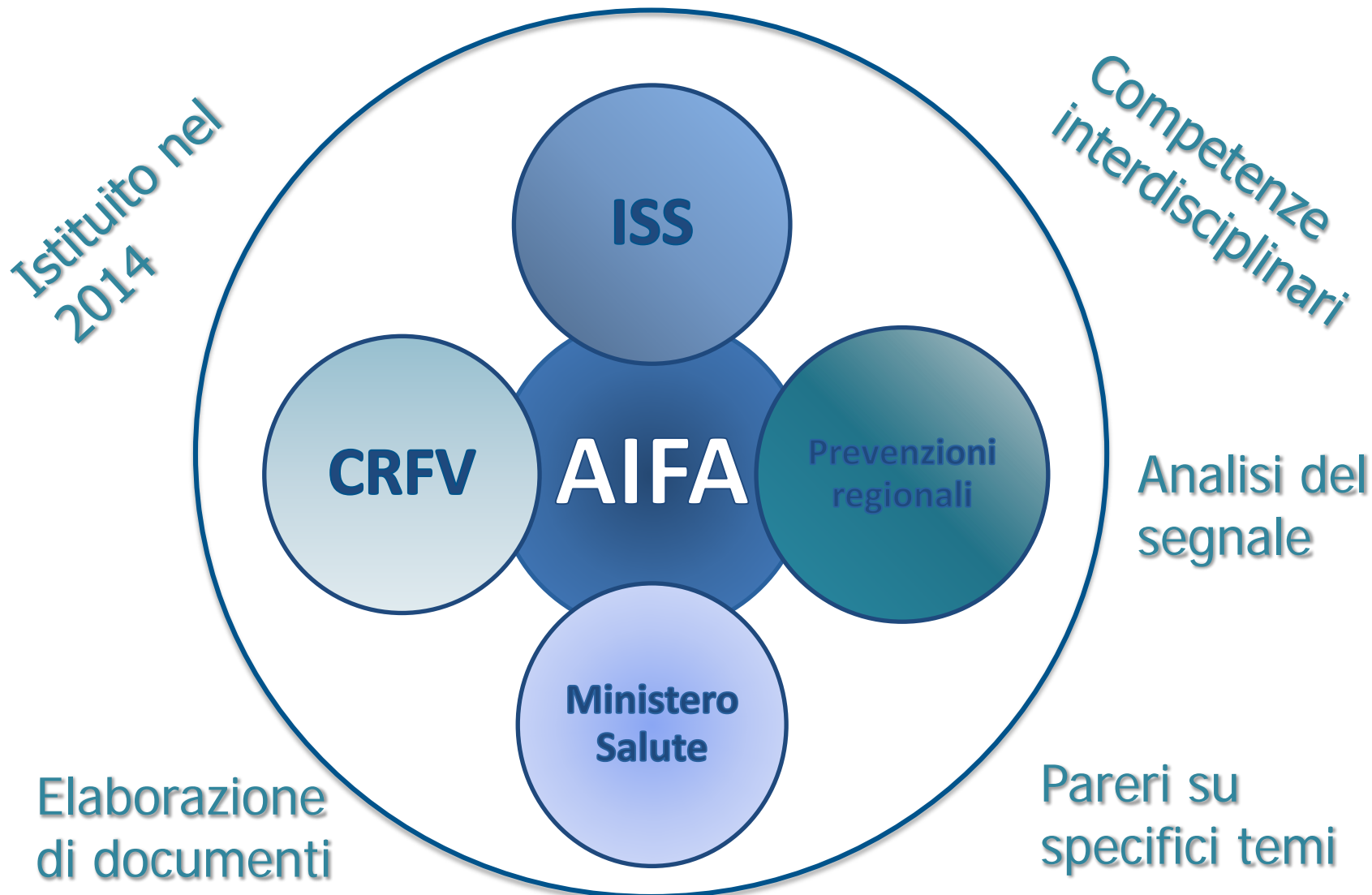


La *vaccinovigilanza* è l'insieme delle attività relative alla *raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione* (*Adverse Event Following Immunization - AEFI*)

Obiettivo = Sicurezza dei vaccini nel mondo reale



Gruppo di lavoro di Vaccinovigilanza



Gli strumenti della vaccinovigilanza



FARMACOVIGILANZA
PASSIVA

LETTERATURA

FARMACOVIGILANZA
ATTIVA

REGISTRI

USO
COMPASSIONEVOLE

segnalazione spontanea

Studi
osservazionali

Progetti di
farmacovigilanza

RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA



Rapporti sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia



Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2011

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2012

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2014 - 2015

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016

Rapporto Vaccini 2017
la sorveglianza postmarketing in Italia

Rapporto Vaccini 2018
la sorveglianza postmarketing in Italia

Rapporto Vaccini 2019
la sorveglianza postmarketing in Italia

Rapporto vaccini 2020 di prossima pubblicazione

RETE NAZIONALE di FARMACOVIGILANZA (RNF)

network di operatori sanitari su tutto il territorio nazionale che fa capo ad AIFA



- ciascuna struttura ospedaliera o territoriale deve nominare un Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV)
- i RLFV hanno il compito di verificare/inserire ogni singola segnalazione e di richiedere ulteriori informazioni
- tutti i RLFV di una regione fanno riferimento ad un Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)
- i CRFV hanno il compito di monitorare tutte le segnalazioni del proprio ambito regionale, di valutare il nesso di causalità e di partecipare ai tavoli di lavoro
- CRFV e RLFV si occupano anche di sensibilizzazione alla segnalazione, formazione/informazione a livello locale e promozione di studi di farmacovigilanza attiva
- AIFA coordina le attività della rete attraverso il monitoraggio quotidiano delle segnalazioni a livello nazionale e l'analisi del segnale

SEGNALATORE: chi può fare le segnalazioni e come?

AIFA SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
<small>La scheda deve essere compilata e inviata al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza. Per ulteriori informazioni visitate il sito dell'AIFA: www.aifa.gov.it/it/medicinali/medicinali.</small>					
1. INQUADRI PAZIENTE <small>Nome e Cognome</small>	2. DATA DI NASCITA E S ^{SE}	3. SESSO	4. DATA DI INSERIMENTO REAZIONE	5. ORIGINE E INIZIA	6. CODICE SEGNALAZIONE
7. A. ESPOSIZIONE	7. B. MULTAZIONE	7. C. DATA DELL'ESPOSIZIONE	7. D. CARATTERI DELLA REAZIONE	7. E. CARATTERI DELLA REAZIONE	7. F. ALL'AVVENIMENTO
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE (SU EVENTUALI DIAGNOSI) <small>(Per l'aggiornamento e il testo)</small>					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:					
<input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> EFFETTO TERAPIUTICO <input type="checkbox"/> ANGIOSI <input type="checkbox"/> EFF. LOCALI <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE		<input type="checkbox"/> CAUSE <input type="checkbox"/> SOSPENSIONE <input type="checkbox"/> ANALEISI CONDOTTE DEPOSITI NEL MEDICO <input type="checkbox"/> NON CAUSE		<input type="checkbox"/> COMPLICAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA <input type="checkbox"/> ANALESI CONDOTTE DEPOSITI NEL MEDICO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE	
8. SVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR? <small>(Indicare il risultato e il valore di riferimento)</small>					
9. AZIONE IN ITALIA/ESTER (se applicabile)					
10. INFORMAZIONI SUL FARMACO					
10.1. FARMACI ASSOCIATI (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)					

MEDICO/FARMACISTA

INFERMIERE

ALTRO OPERATORE SANITARIO

CITTADINO



- compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax
- o direttamente online sul sito Vigifarmaco seguendo la procedura guidata
- in alternativa, inviarla al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale

Obiettivi della sorveglianza post-marketing

- l'identificazione di nuove o rare reazioni avverse
- l'identificazione di cambiamenti di frequenza di reazioni note
- l'identificazione di fattori di rischio per l'insorgenza di specifiche reazioni
- il riconoscimento di associazioni causali
- l'adozione di misure di minimizzazione dei rischi

Attività routinarie farmacovigilanza

Controllo quotidiano segnalazioni
e valutazioni singolo caso

Richiesta informazioni follow up

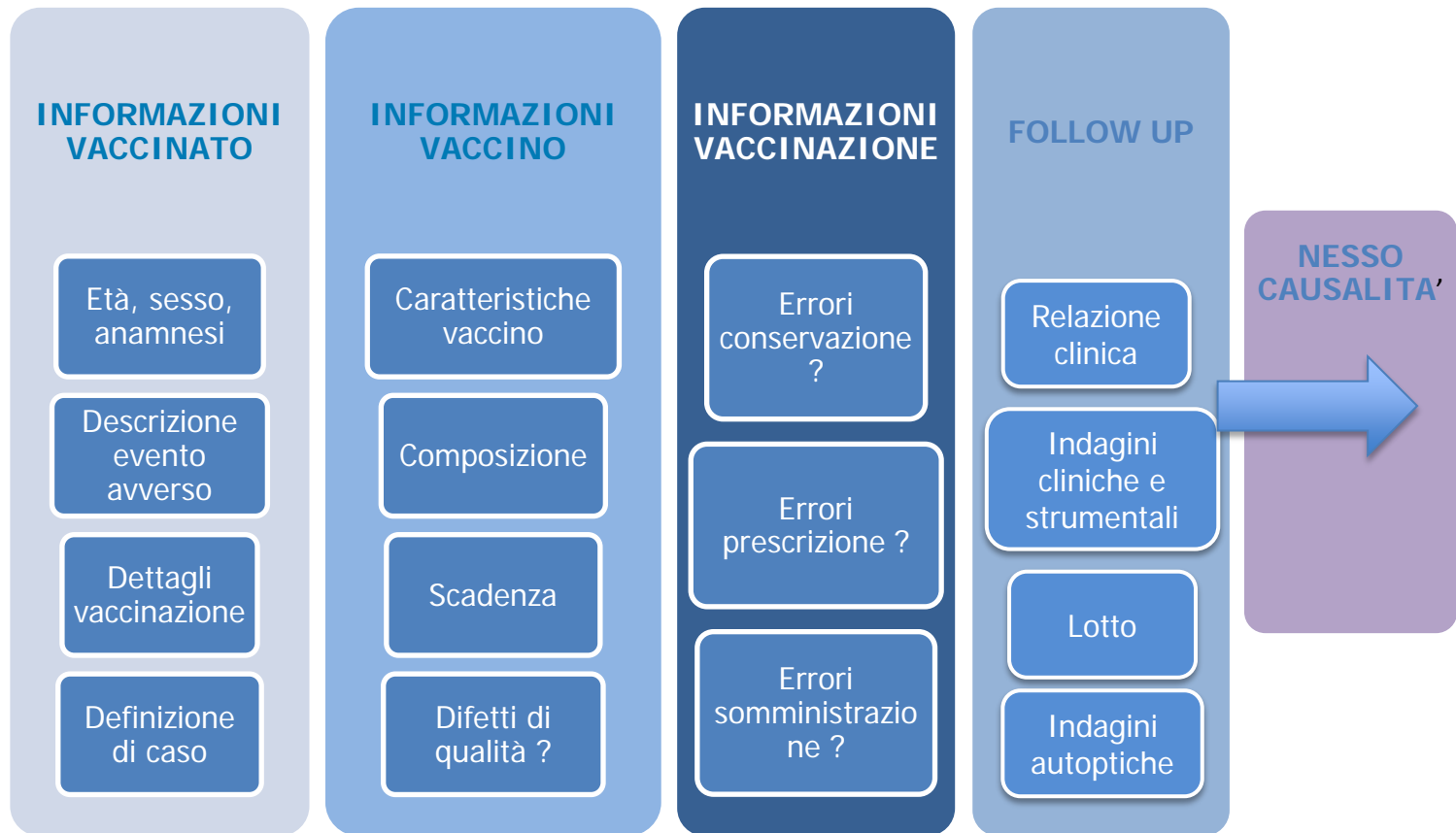
Valutazioni nesso di causalità

Identificazione del segnale

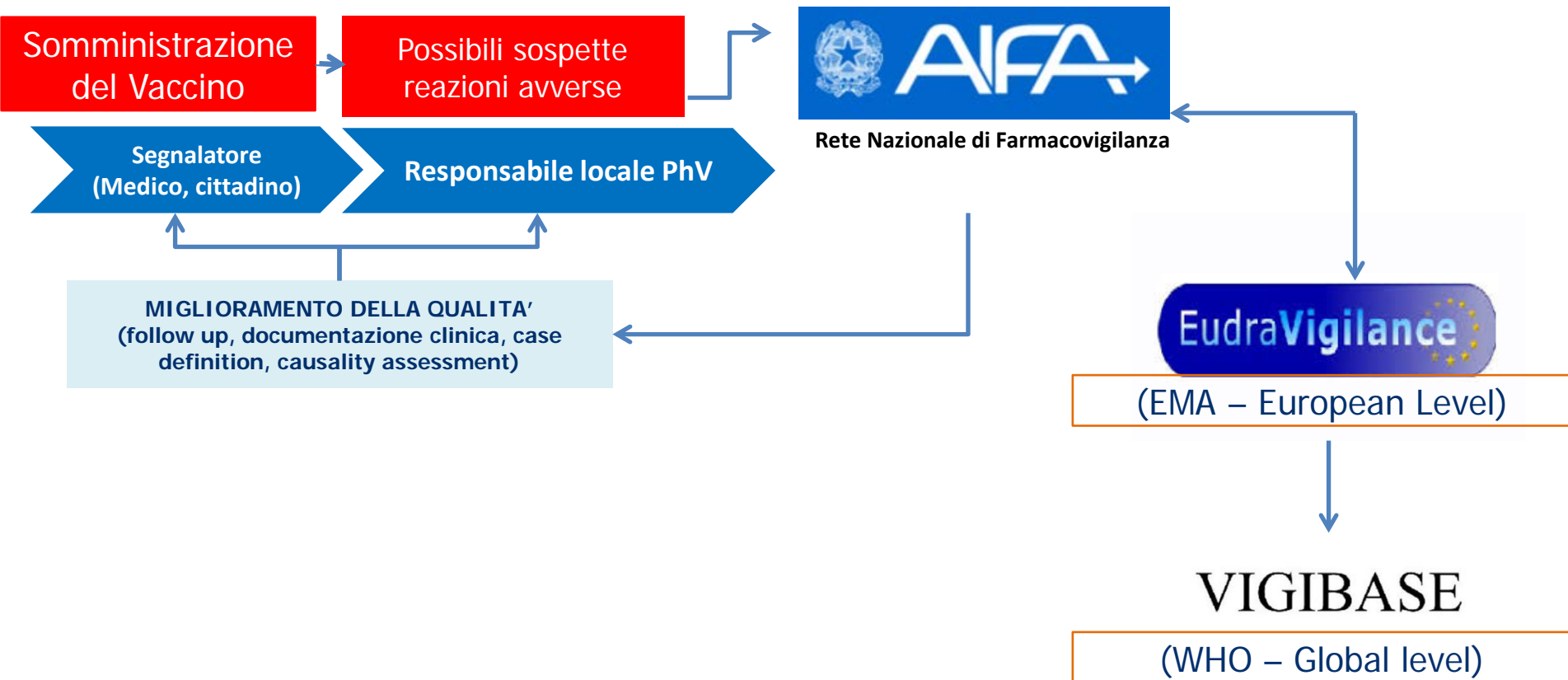
Validazione del segnale

RLFV
CRFV
AIFA

Valutazione del caso



Flusso delle segnalazione di sospette reazioni avverse



Analisi del segnale

- ✓ Per tutti i principi attivi e vaccini
Semestralmente
- ✓ Mensilmente per vaccini anti-
COVID-19

Sui dati nazionali
(Rete Nazionale di FV)

- ✓ Per le molecole assegnate
all'Italia la frequenza può
variare in funzione del rischio

Sui dati internazionali
(Eudravigilance)



Per i vaccini anti-COVID-19 la
valutazione è a carico di EMA
(7-15 gg)



PRAC: Pharmacovigilance Risk
Assessment Committee

Segnalazioni per i vaccini

2020



~ 5.300

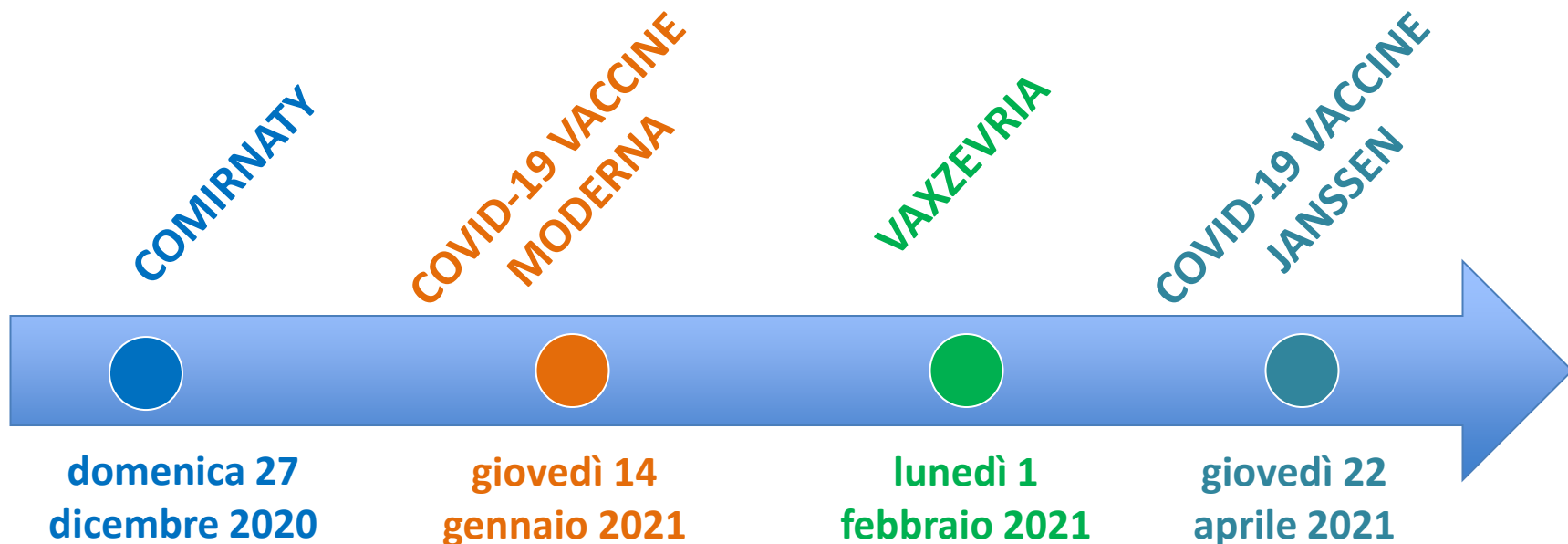
2021



~ 134.000

Vaccini Covid-19 approvati e utilizzati in Europa

Vaccino	Data autorizzazione	Utilizzo
Comirnaty (BionTech/Pfizer)	22/12/2020	27/12/2020
Covid-19 Vaccine Moderna (Moderna)	07/01/2021	14/01/2021
Vaxzevria (AstraZeneca)	29/01/2021	01/02/2021
Covid-19 Vaccine Janssen (Janssen-Cilag)	11/03/2021	22/04/2021
Nuvaxovid	20/12/2021	nd



Le sfide della sorveglianza post-marketing dei vaccini anti-COVID-19

- Nuove piattaforme vaccinali con esperienza pregressa limitata per altri vaccini già autorizzati
- Campagna vaccinale su larga scala in tempi stretti
- Elevato numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa attese

GESTIONE COMPLESSA DEL RISCHIO

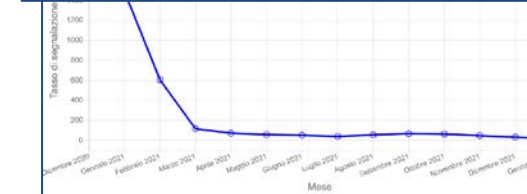
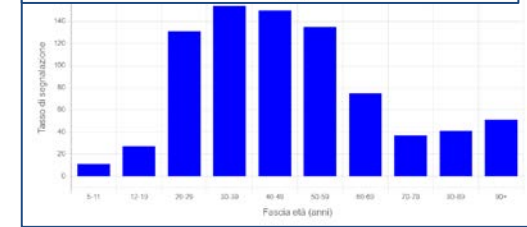
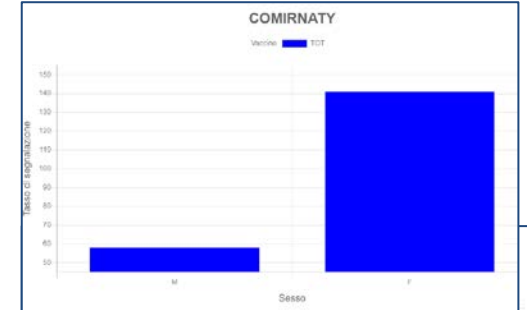
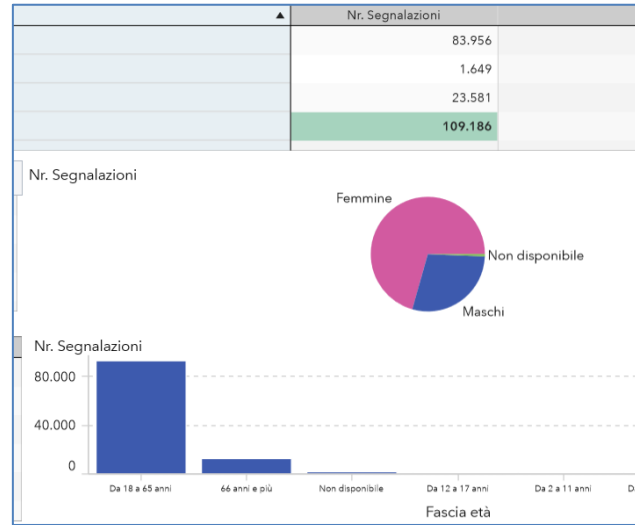
Approccio europeo al monitoraggio post-marketing dei vaccini COVID-19

- prioritizzazione delle procedure di sorveglianza post-marketing dei nuovi farmaci e vaccini per COVID-19
- rapporti mensili di sicurezza nei primi 6 mesi dell'autorizzazione con rapide tempistiche di valutazione
- riduzione delle tempistiche di validazione e valutazione dei segnali di sicurezza che emergono da EudraVigilance
- studi post-autorizzativi di sicurezza mandatori per i titolari AIC

Approccio italiano al monitoraggio post-marketing dei vaccini anti-COVID-19

- **TEAM VACCINI** dedicato esclusivamente al monitoraggio della sicurezza dei vaccini COVID-19
 - ✓ monitoraggio quotidiano della Rete Nazionale di Farmacovigilanza – RNF
 - ✓ coordinamento delle attività di gestione delle schede di segnalazione
 - ✓ interazione costante con Centri Regionali e Responsabili Locali di Farmacovigilanza per il controllo di qualità delle segnalazioni
 - ✓ comunicati periodici indirizzati ai CRFV con disseminazione a RLFV
 - ✓ data mining e gestione dei segnali a livello nazionale e europeo
- **GRUPPO DI LAVORO ANALISI DEI SEGNALI PER I VACCINI:**
 - ✓ gestione delle schede di segnalazione
 - ✓ approfondimento di specifiche tematiche di sicurezza
 - ✓ rapporti periodici sulla sorveglianza post-marketing
 - ✓ analisi del segnale nazionale specifica per vaccini anti-COVID-19

Accessibilità dei dati



RAPPORTI PERIODICI

A partire dal primo mese di campagna vaccinale report sull'andamento delle segnalazioni

SISTEMA RAM

Segnalazioni per periodo inserimento, per gravità, per sesso e fascia di età, per classe sistemico-organica (SOC) e termine preferito (PT)-aggiornamento mensile

GRAFICI INTERATTIVI

tassi di segnalazione nel tempo, per sesso e per età-aggiornamento mensile

Rapporto annuale sicurezza vaccini anti-COVID-19

- andamento temporale delle segnalazioni di sospetti eventi avversi (per data di insorgenza e data di segnalazione)
- distribuzione per sesso, età e tipologia di segnalatore
- distribuzione per gravità, esito e tipologia di evento segnalato
- valutazione del nesso di causalità e informazioni di follow up per gli eventi avversi gravi
- tassi di segnalazione complessivi per dosi somministrate
- tassi di segnalazione per dosi somministrate degli eventi avversi
- approfondimenti su eventi avversi di speciale interesse (AESI SPEAC Priority List of COVID-19 Adverse Events of Special Interest)
- focus su problematiche specifiche

Sospette reazioni avverse a vaccini anti-COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

108.530.987

Comirnaty 69,1%
Spikevax 18,3%
Vaxzevria 11,2%
Vaccino Janssen 1,4%

SOMMINISTRAZIONI PER DOSE

1^a dose

44,4%

2^a dose

40,7%

3^a dose

14,9%



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

117.920

Comirnaty 68%
Spikevax 10,8%
Vaxzevria 19,8%
Vaccino Janssen 1,4%

TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE

1^a dose

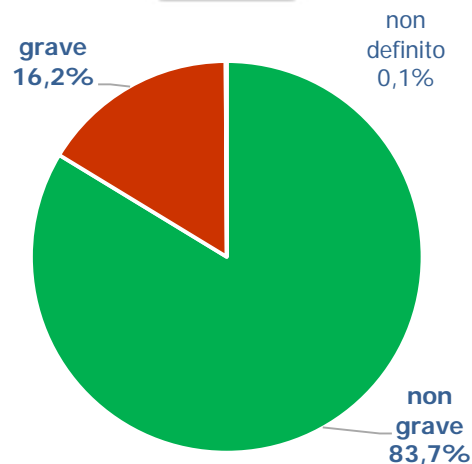
163

2^a dose

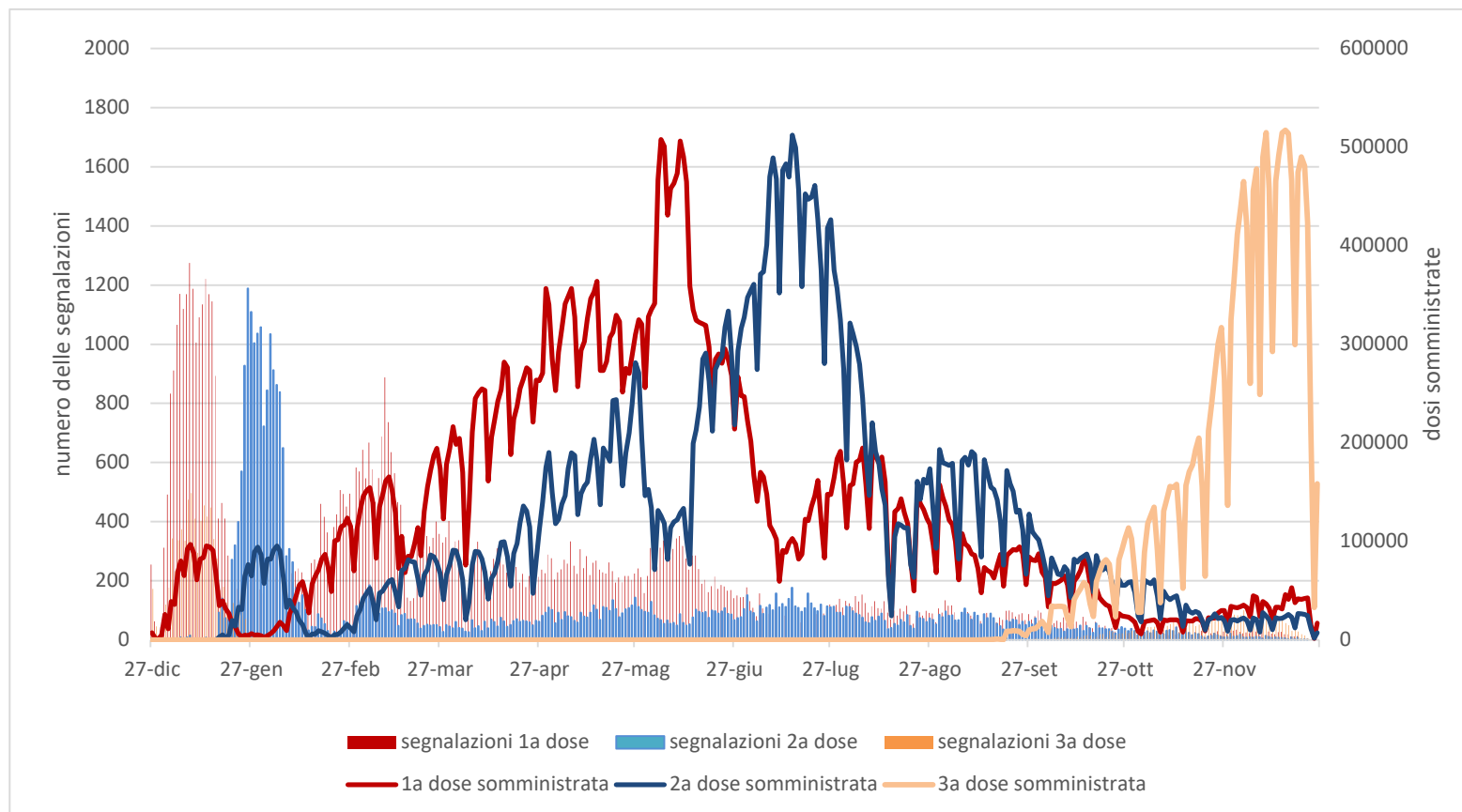
81

3^a dose

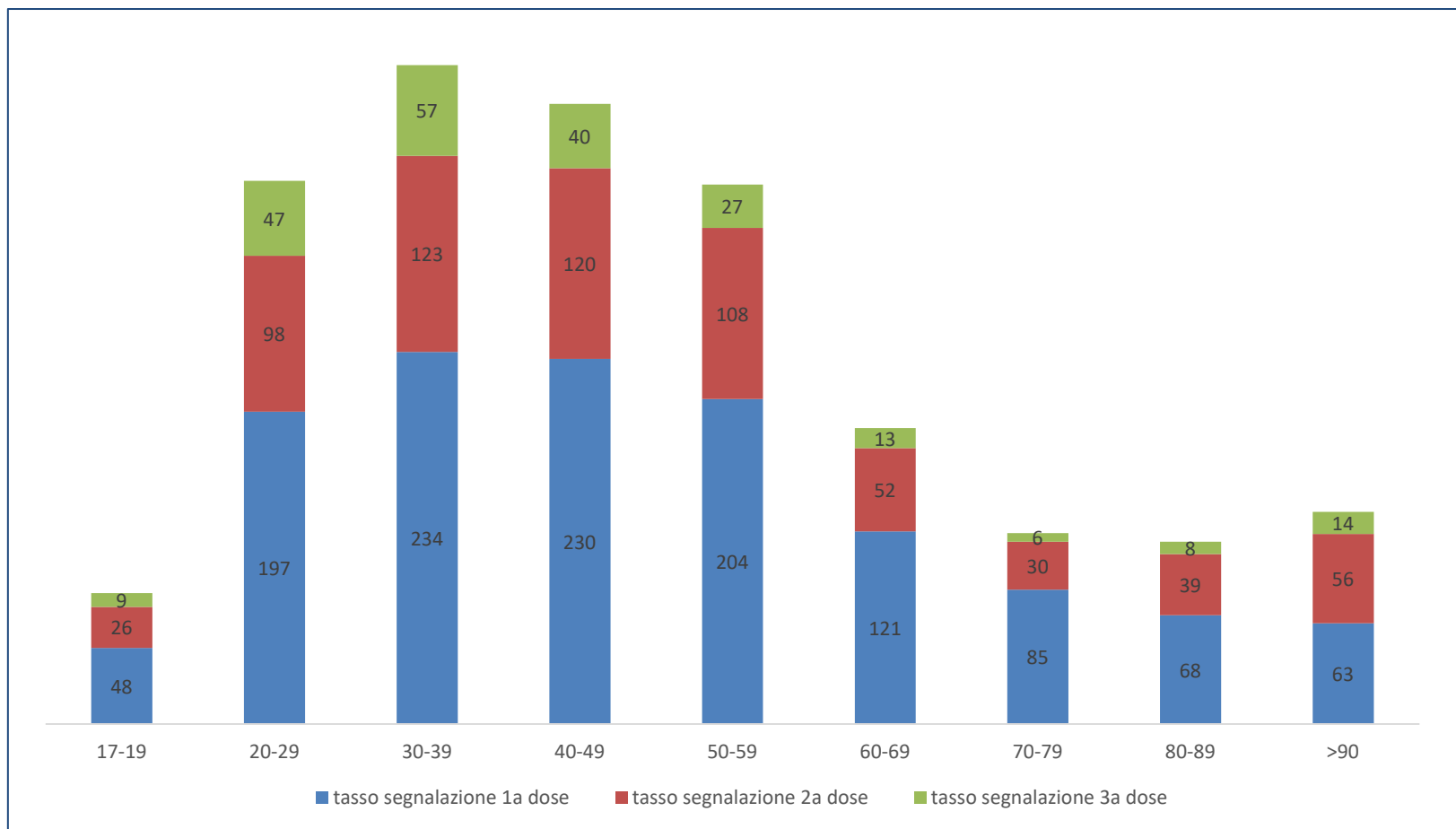
22



Sorveglianza vaccini COVID-19: andamento generale

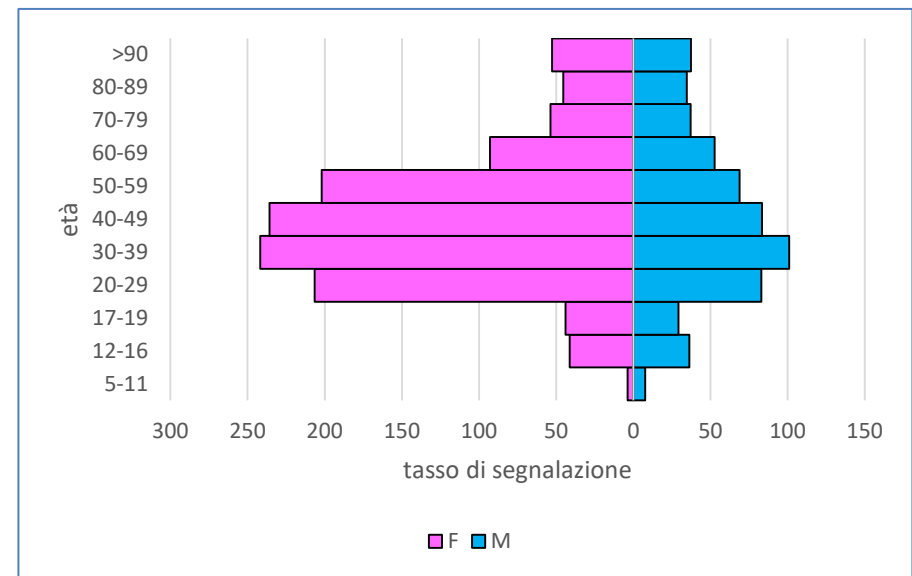
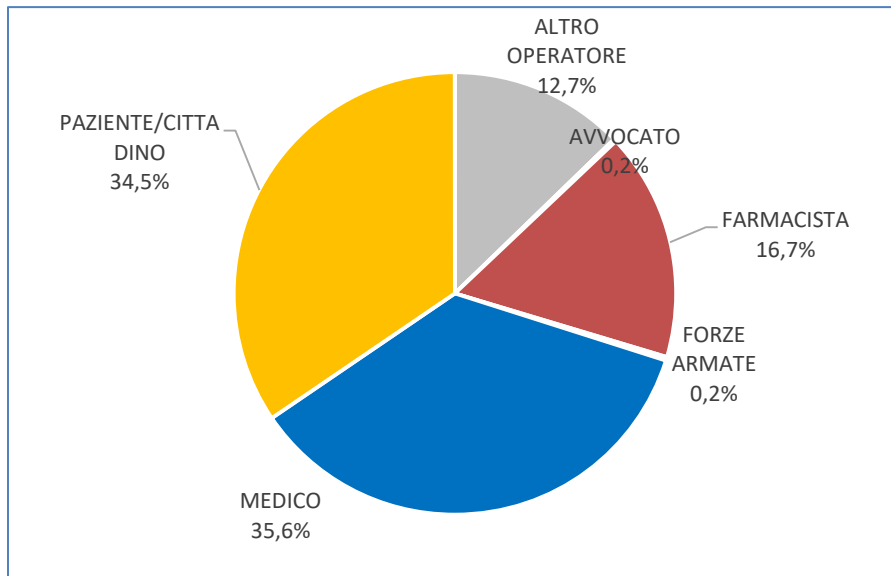


Sorveglianza vaccini COVID-19: andamento generale



Andamento dei tassi per età e numero di dose

Sorveglianza vaccini COVID-19: andamento generale



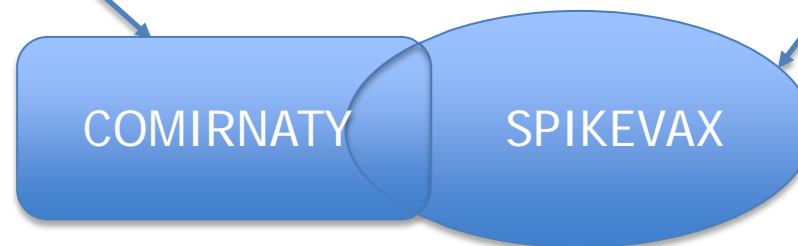
Terza dose vaccinale

DOSE ADDIZIONALE
al ciclo vaccinale primario
(ad es. immunosoppressi)

DOSE BOOSTER (richiamo)
per **MANTENERE**
un'efficace risposta immune

CO-SOMMINISTRAZIONE
con vaccini antinfluenzali

Dosaggio uguale
a ciclo primario



Dosaggio ridotto
rispetto a ciclo
primario

RICHIAMO ETEROLOGO

- 21,7 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate (>16 milioni), inferiore al ciclo primario, effettuate da cittadino nel 37% dei casi.
- Distribuzione delle segnalazioni per gravità ed esito simile al ciclo primario e sovrapponibile tra i due vaccini utilizzati
- Febbre, cefalea, dolori in sede di iniezione e dolori muscolari le reazioni più frequenti

La combinazione di vaccini vettoriali virali e vaccini mRNA produce buoni livelli di anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 e una risposta dei linfociti T più elevata rispetto all'utilizzo dello stesso vaccino (vaccinazione omologa), sia in regime primario che di richiamo a fronte di una buona tollerabilità

Vaccinazione primaria eterologa: diversi vaccini per la prima e la seconda dose (prevalentemente vaccini a mRNA dopo prima dose vaccino a vettore adenovirale)

Potenziamento eterologo: somministrazione dose di richiamo con vaccino diverso dal ciclo primario (prevalentemente diversi vaccini a mRNA)

- 730 segnalazioni in RNF, 60% riferite a vaccinazione primaria eterologa e 40% a potenziamento eterologo.
- Come per la vaccinazione omologa, si osserva minor reattogenicità negli anziani.
- Sia per adeno-mRNA che mRNA-mRNA, le reazioni più frequentemente segnalate sono febbre, cefalea, dolore in sede di iniezione, nausea e piressia

SI RINGRAZIANO

AREA VIGILANZA POST-MARKETING
UFFICIO GESTIONE DEI SEGNALI
UFFICIO DI FARMACOVIGILANZA
UFFICIO MISURE GESTIONE DEL RISCHIO
AREA STRATEGIA ED ECONOMIA DEL FARMACO
UFFICIO TECHNOLOGY & COMMUNICATION
UFFICIO STAMPA E DELLA COMUNICAZIONE

MINISTERO DELLA SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA
DIPARTIMENTI DI PREVENZIONE REGIONALI
RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA

TUTTI I SEGNALATORI