

# Sorveglianza delle reazioni avverse da vaccino in Italia e in Europa

Patrizia Felicetti

09/04/2018



# 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
* <b>Patrizia Felicetti</b> , 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.				



1. Definizioni
2. Finalità e Criticità
3. Vaccinovigilanza in Europa
4. Vaccinovigilanza in Italia
5. Conclusioni



# 1. DEFINIZIONI



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Guidelines – CIOMS/WHO Working Group

Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, Geneva, CIOMS, 2012

## Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance

Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance



World Health Organization

Il report copre termini generali e definizioni per la sicurezza dei vaccini e discute l'applicazione di questi strumenti armonizzati per la sorveglianza della sicurezza dei vaccini e gli studi.

Questo report sottolinea anche l'importanza della definizione di caso per gli eventi avversi tipicamente riportati per i vaccini.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Vaccinovigilance

Causal Association  
WHO algorithm

## Signal

PRR

O/E analysis

## AEFI

Vaccine quality defect -related  
reaction

Immunization anxiety-related  
reaction

Vaccine product -related  
reaction

Immunization error-related  
reaction

## Benefit/Risk analysis

RMP

PASS

Vaccination failure

AESI



# Definizione di reazione avversa

Una reazione avversa è la risposta ad un prodotto medicinale nociva e non voluta.

Questo include reazioni avverse derivanti da :

-Uso del farmaco nei termini dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio

-Uso del farmaco fuori dei termini dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio incluso overdose, misuse, abuso ed errore terapeutico

-Esposizione professionale





# Definizione di Vaccinovigilanza

Scienza e attività correlate alla:

- Rilevazione
- Valutazione
- Comprensione
- Comunicazione

degli AEFI

*(CIOMS/WHO Group on Vaccine  
Pharmacovigilance)*





# AEFI e loro classificazione

Adverse Events Following Immunisation (AEFIs)-  
osservazioni cliniche di natura diversa che si  
manifestano nei vaccinati :

- a) a causa della vaccinazione
- b) in coincidenza temporale con la vaccinazione  
(es.epoca di esordio di patologie età correlate)



# Definizione AEFI (CIOMS)

**Table 1**

Definitions of AEFIs by cause according to CIOMS [9].

Vaccine product-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more of the inherent properties of the vaccine product
Vaccine quality defect-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine that is due to one or more quality defects the vaccine product including its administration device as provided by the manufacturer
Immunization error-related reaction	An AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and thus by its nature is preventable
Immunization anxiety-related reaction	An AEFI arising from anxiety about the immunization
Coincidental event	An AEFI that is caused by something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety

AEFI, Adverse Events Following Immunization.

CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences.



# Sospette Reazioni Avverse

Segni della risposta immune dell'ospite (es. Febbre)

Manifestazioni cliniche simili alla malattia per la quale è stata effettuata la vaccinazione (es. rash simil morbilloso)

Reazioni inattese per le quali va chiarita la relazione causale



# 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

la quantificazione dei rischi

l'adozione di misure di minimizzazione dei rischi



# Attività routinarie farmacovigilanza

- Segnalazioni spontanee
- Valutazione singolo caso: completezza informazioni, follow-up, confronto con definizione di caso standardizzata (utilità di check list), valutazione nesso di causalità
- Identificazione di segnali: ricerca di disproporzionalità all'interno del database
- Validazione del segnale: es. eliminazione duplicati
- Analisi osservati/attesi



Valutazione caso:

Informazioni sul vaccinato

Informazioni sul vaccino

Informazioni sulla vaccinazione

Follow-up

Nesso causalità



# Informazioni sul soggetto vaccinato

Età, sesso, dati anamnestici inclusa la storia vaccinale, eventuali terapie.

Dettagli della vaccinazione (data e orario, tipo di vaccino, nome vaccino e lotto, sito di somministrazione, modo e via di somministrazione).

Descrizione dell'evento avverso (data e orario di insorgenza, durata, trattamenti, esito).

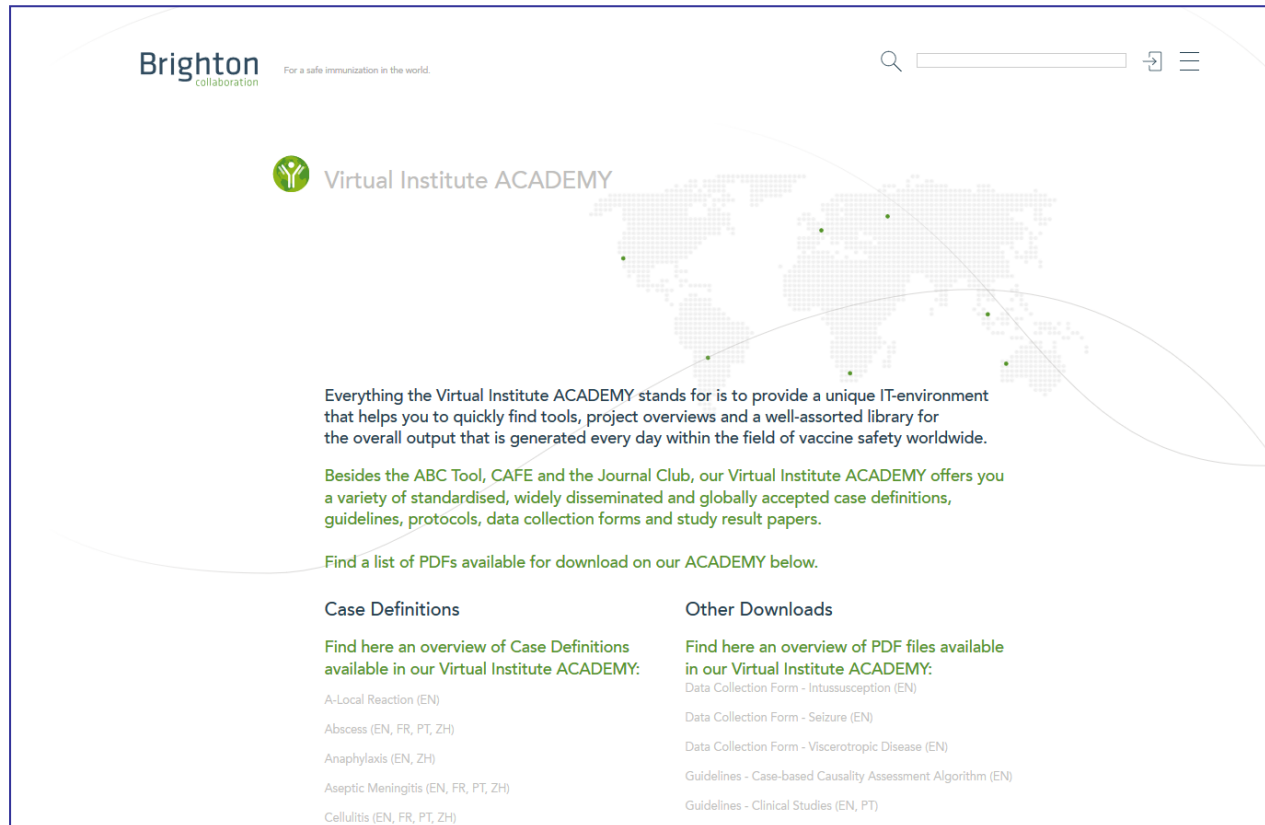
## DEFINIZIONE di CASO

Caratteristiche dell'evento identificato in precedenza (studi, letteratura), background di incidenza






# Definizione di caso (BC)



**Brighton**  
collaboration For a safe immunization in the world.

 Virtual Institute ACADEMY

Everything the Virtual Institute ACADEMY stands for is to provide a unique IT-environment that helps you to quickly find tools, project overviews and a well-assorted library for the overall output that is generated every day within the field of vaccine safety worldwide.

Besides the ABC Tool, CAFE and the Journal Club, our Virtual Institute ACADEMY offers you a variety of standardised, widely disseminated and globally accepted case definitions, guidelines, protocols, data collection forms and study result papers.

Find a list of PDFs available for download on our ACADEMY below.

Case Definitions	Other Downloads
<p>Find here an overview of Case Definitions available in our Virtual Institute ACADEMY:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A-Local Reaction (EN)</li><li>Abscess (EN, FR, PT, ZH)</li><li>Anaphylaxis (EN, ZH)</li><li>Aseptic Meningitis (EN, FR, PT, ZH)</li><li>Cellulitis (EN, FR, PT, ZH)</li></ul>	<p>Find here an overview of PDF files available in our Virtual Institute ACADEMY:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Data Collection Form - Intussusception (EN)</li><li>Data Collection Form - Seizure (EN)</li><li>Data Collection Form - Viscerotropic Disease (EN)</li><li>Guidelines - Case-based Causality Assessment Algorithm (EN)</li><li>Guidelines - Clinical Studies (EN, PT)</li></ul>



# BC Standardized case definition

- A-Local Reaction (EN)
- Abscess (EN, FR, PT, ZH)
- Anaphylaxis (EN, ZH)
- Aseptic Meningitis (EN, FR, PT, ZH)
- Cellulitis (EN, FR, PT, ZH)
- Congenital Anomalies (EN)
- Diarrhea (EN)
- Eczema Vaccinatum (EN, ZH)
- Encephalitis Myelitis (EN, FR, PT, ZH)
- Fatigue (EN, ZH)
- Fever (EN, FR, ES, ZH)
- Generalized Vaccinia (EN)
- Guillain Barré Syndrome (EN)
- Hypotonic Hyporesponsive Episode (EN, FR, ES, PT, ZH)
- Hypertensive Disorders (EN)
- Inadvertent Inoculation (EN)
- Induration (EN)
- Intussusception (EN, FR, ES)
- Maternal Death (EN)
- Narcolepsy (EN)
- Neonatal Death (EN)
- Neonatal Infections (EN)
- Nodule (EN, FR, ES)
- Nodule (EN, FR, ES)
- Non-reassuring Fetal Status (EN)
- Pain (EN)
- Pathways to Preterm Birth (EN)
- Persistent Crying (EN, FR, ES, ZH)
- Postpartum Haemorrhage (EN)
- Preterm Birth (EN)
- Progressive Vaccinia (EN)
- Rash (EN, ZH)
- Robust Take (EN)
- Seizure (EN, FR, ES, ZH)
- Stillbirth (EN)
- Swelling (EN, ZH)
- Thrombocytopenia (EN, ZH)
- Unexplained Infant Death (EN, ZH)
- Viscerotropic Disease (EN)



# Definizione di caso (BC)

Documenti finalizzati a standardizzare la raccolta, l'analisi e la presentazione dei dati di sicurezza dei vaccini.

Obiettivo: definire il livello di certezza diagnostica dell'AEFI segnalato

- Preambolo
- Metodologia
- Razionale
- Definizione di caso
- Livelli di certezza diagnostica (3) ogni livello è definito da un set di criteri clinici e/o diagnostici





### Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data<sup>a\*</sup>

Robert F. Wise<sup>a</sup>, Jan Bonhoeffer<sup>b,\*</sup>, Judy Beeler<sup>a</sup>, Hugo Donato<sup>d</sup>, Peter Downie<sup>e</sup>, Dana Matthews<sup>f</sup>, Vitali Pool<sup>g,h</sup>, Marianne Riise-Bergsaker<sup>h</sup>, Terhi Tapiainen<sup>b,c</sup>, Frederic Varicchio<sup>a</sup>,

The Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Group<sup>2</sup>

- <sup>a</sup> Food and Drug Administration, Bethesda, MD, USA
- <sup>b</sup> University Children's Hospital, Basel, Switzerland
- <sup>c</sup> University of Oulu, Oulu, Finland
- <sup>d</sup> Hospital del Niño, San Juan, Puerto Rico, Argentina
- <sup>e</sup> Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia
- <sup>f</sup> University of Washington and Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, WA, USA
- <sup>g</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA
- <sup>h</sup> Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Available online 12 March 2007

Keywords: Thrombocytopenia; Adverse event; Immunization; Guidelines; Case definition

#### 1. Preamble

1.1. Need for developing case definitions and guidelines for thrombocytopenia (TP) as an adverse event following immunization (AEFI)

TP is an abnormally low platelet count. Pathogenic mechanisms include insufficient production, abnormal distribution, or excessive destruction of platelets [1,2]. Excessive destruction can be caused by microangiopathy, hereditary platelet abnormalities, or immunologic mechanisms. Immunologic

TP can be caused by autoimmune mechanisms, neonatal isoimmunization, or a nonspecific immune response. Idiopathic TP (ITP) refers to TP without an identified etiology although an autoimmune etiology is frequently suspected but not always verified through exhaustive exclusion of differential diagnoses [3,4].

ITP in childhood typically follows a viral illness. However a transient but sometimes profound fall in platelet count has also been reported after immunization against hepatitis B [5–8], hepatitis A [8], influenza [9], diphtheria-tetanus pertussis (DTP) [10,11], *Haemophilus influenzae* type b [10], pneumococcal disease [12,13], measles, mumps and rubella [10,14–26], poliovaccines [10,11], varicella [27–29], small pox [30,31], rabies [32], and HIV (gp120 or gp60 derived antigen) [33].

Prospective clinical trials measuring platelet counts before and after immunization with influenza and *H. influenzae* type b did not demonstrate significant decreases of platelet count [9,34]. With rubella and varicella vaccines, all children immunized were asymptomatic and maintained platelet count above  $100 \times 10^9 L^{-1}$  [35,36]. In one study of live measles vaccine, platelet counts decreased by more than  $25 \times 10^9 L^{-1}$  in 86% of vaccinees and the lowest count was  $64 \times 10^9 L^{-1}$  in an asymptomatic infant [37].

\* DOI of original article 10.1016/j.vaccine.2007.02.063.

<sup>a</sup> Disclaimer: The findings, opinions, and assertions contained in this consensus document are those of the individual scientific professional members of the Working Group. They do not necessarily represent the official positions of each participant's organization (e.g., government, university, or corporation). Specifically, the findings and conclusions in this paper are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention or the Food and Drug Administration.

<sup>b</sup> Corresponding author at: University Children's Hospital, Basel, Switzerland. Tel.: +41 61 6959505.

E-mail address: [secretariat@brightcollab.com](mailto:secretariat@brightcollab.com) (J. Bonhoeffer).

<sup>1</sup> Currently employed by HLL Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

<sup>2</sup> Brighton Collaboration homepage: <http://www.brightcollab.com>.



### Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data<sup>a\*</sup>

Jens U. Rüggeberg<sup>a,b</sup>, Michael S. Gold<sup>c</sup>, José-Maria Bayas<sup>d</sup>, Michael D. Blum<sup>e</sup>, Jan Bonhoeffer<sup>f</sup>, Sheila Friedlander<sup>g</sup>, Glacus de Souza Brito<sup>h</sup>, Ulrich Heininger<sup>f,\*</sup>, Babatunde Imoukhuede<sup>i</sup>, Ali Khamesipour<sup>j</sup>, Michel Erdewyn-Lajeunesse<sup>k</sup>, Susana Martin<sup>l</sup>, Mika Mäkelä<sup>m</sup>, Patricia Nell<sup>n,1</sup>, Vitali Pool<sup>o,2</sup>, Nick Simpson<sup>p</sup>

The Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group<sup>3</sup>

- <sup>a</sup> Pädiatrische Allergologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Germany
- <sup>b</sup> St. George's Hospital Medical School, London, UK
- <sup>c</sup> South Australian Immunisation Coordination Unit, University of Adelaide, Australia
- <sup>d</sup> Hospital CIBAC, Provincial de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>e</sup> Wyeth Research, Collegeville, PA, USA
- <sup>f</sup> University Children's Hospital, Basel, Switzerland
- <sup>g</sup> University of California San Diego Medical Center, La Jolla, USA
- <sup>h</sup> San Paulo State University, São Paulo, Brazil
- <sup>i</sup> MRC Fajara, Banjul, The Gambia
- <sup>j</sup> Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
- <sup>k</sup> University of Bristol, Bristol, UK
- <sup>l</sup> EAP-Santa-Barbara Ana 2, Madrid, Spain
- <sup>m</sup> University Central Hospital Helsinki, Finland
- <sup>n</sup> Air Force Reserve Command, United States Air Force, Scottsboro Bay, WI, USA
- <sup>o</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA
- <sup>p</sup> John Curtin School of Medical Research, Canberra, Australia

Available online 12 March 2007

Keywords: Anaphylaxis; Adverse event; Immunization; Guidelines; Case definition

#### 1. Preamble

1.1. Need for developing case definitions and guidelines for data collection, analysis, and presentation for anaphylaxis as an adverse event following immunization

Anaphylaxis is an acute hypersensitivity reaction with multi-organ-system involvement that can present as, or rapidly progress to, a severe life-threatening reaction. It may occur following exposure to allergens from a variety of sources including food, aeroallergens, insect venom, drugs, and immunizations [1–4].

Anaphylaxis is triggered by the binding of allergen to specific immunoglobulin E (IgE). It implies previous exposure and sensitization to the triggering substance or a cross reactive allergen. When an allergen binds to the IgE receptors on

DOI of original article 10.1016/j.vaccine.2007.02.063.

<sup>a</sup> Disclaimer: The findings, opinions, and assertions contained in this consensus document are those of the individual scientific professional members of the working group. They do not necessarily represent the official positions of each participant's organization (e.g., government, university, or corporation). Specifically, the findings and conclusions in this paper are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Centers for Disease Control and Prevention.

<sup>b</sup> Corresponding author at: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA. Tel.: +1 404 639 8073.

E-mail address: [secretariat@brightcollab.com](mailto:secretariat@brightcollab.com) (U. Heininger).

<sup>1</sup> Retired.

<sup>2</sup> Vitali Pool is currently employed by HLL Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

<sup>3</sup> Brighton Collaboration homepage: <http://www.brightcollab.com>.



# Valutazione caso:

Informazioni sul vaccinato

Informazioni sul vaccino

Informazioni sulla vaccinazione

Follow-up

Nesso causalità



# Informazioni sul vaccino

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





# Valutazione caso:

Informazioni sul vaccinato

Informazioni sul vaccino

Informazioni sulla vaccinazione

Follow-up

Nesso causalità





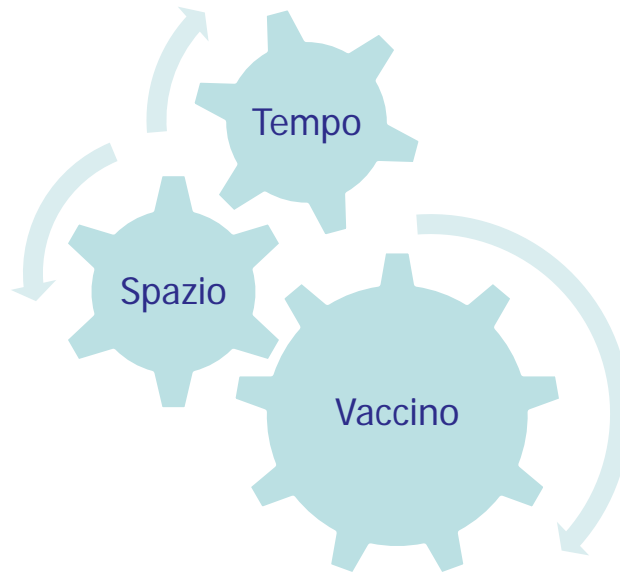
# Informazioni sulla vaccinazione

- Errori di conservazione (esposizione al caldo o al freddo)
- Errori di prescrizione o di non aderenza alle raccomandazioni di uso (es. controindicazione, precauzione)
- Errori di somministrazione (uso incorretto di diluente, iniezione etc)



# Cluster

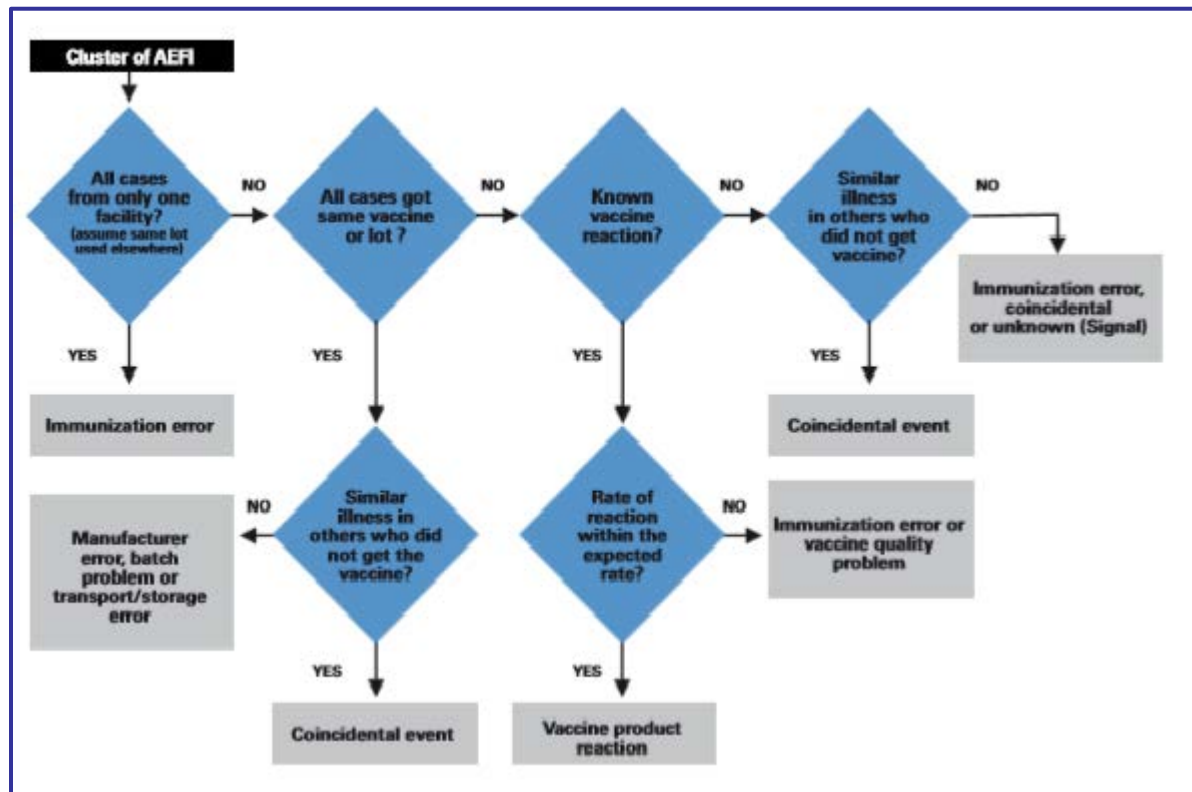
Due o più casi di evento avverso caratterizzati dall'aver in comune



INDAGARE PER DIFETTI DI QUALITA' E PER ERRORI DI VACCINAZIONE



# Cause di un cluster



# I fallimenti vaccinali

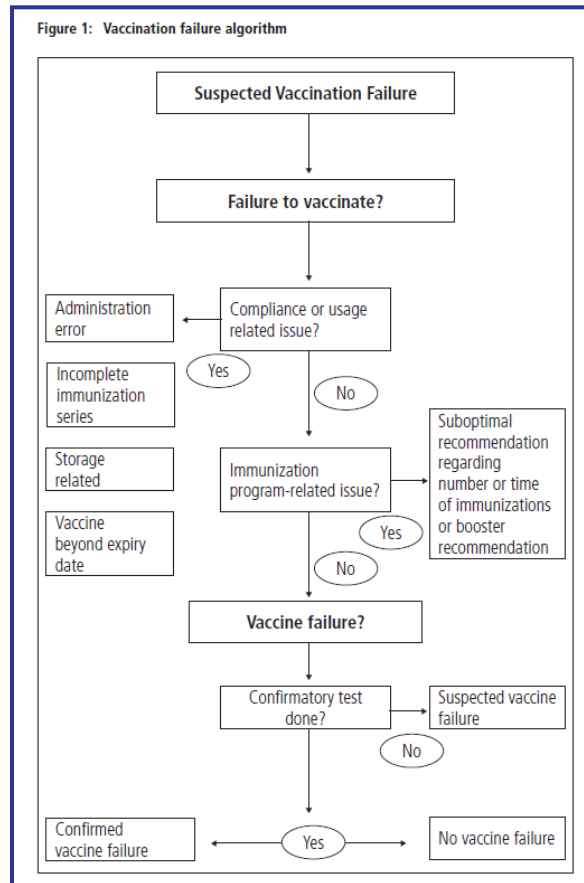
Comparsa di malattia prevenibile con vaccino in un soggetto adeguatamente e pienamente vaccinato tenendo in considerazione il periodo di incubazione della malattia ed il tempo necessario per acquisire la protezione a seguito dell'immunizzazione.

Sospetti o confermati se presente conferma di laboratorio

Cause legate all'ospite (es. immunodepresso), al vaccino o alla vaccinazione.



# I fallimenti vaccinali



<http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58>

# Valutazione caso:

Informazioni sul vaccinato

Informazioni sul vaccino

Informazioni sulla vaccinazione

## Follow-up

Nesso causalità



# Follow Up

-Si sono acquisite nuove informazioni utili sul caso?

*Es: Lotto del vaccino somministrato, Esito, Relazione clinica dettagliata completa di anamnesi, risultati esami strumentali e di laboratorio...*

- Sono comparsi nuovi report analoghi nel tempo?

Non sempre queste informazioni sono recuperabili...





# Valutazione caso:

Informazioni sul vaccinato

Informazioni sul vaccino

Informazioni sulla  
vaccinazione

Follow-up

Nesso causalità



## Nesso di Causalità

La valutazione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea, consentendo una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia.



# Le domande a cui si vuole rispondere

- Il farmaco/vaccino può causare questo evento avverso?
- Il farmaco/vaccino ha provocato in questo paziente questo evento avverso?
- Il farmaco/vaccino potrà nel futuro causare lo stesso evento avverso?



# Difficoltà nel causality assessment

- Complessità della natura dell'evento
- Variabilità clinica individuale
- Politerapia e nel caso dei vaccini più antigeni
- Comorbidità



## e nella segnalazione spontanea

- Retrospektività
- Documentazione



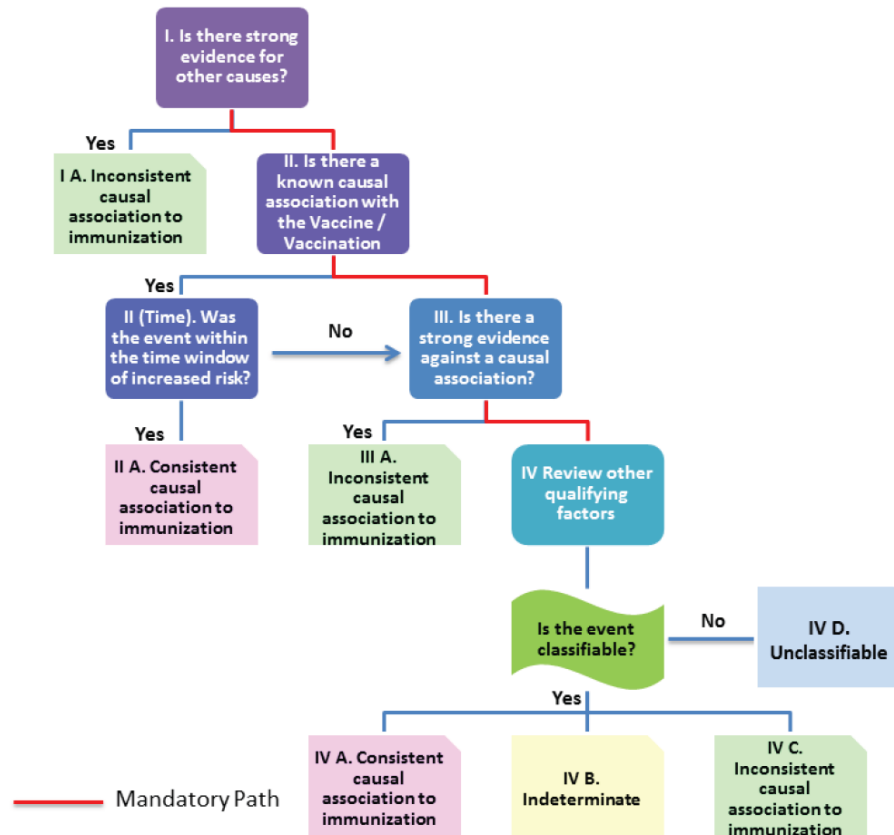
# Criteri nella valutazione del causality assessment

- Intrinseci
  - ✓ Plausibilità farmacologica (cinetica, dinamica, struttura chimica, latenza, dechallenge, ecc.)
  - ✓ Fattori legati al paziente (co-morbidità, indicazione, alterazione del metabolismo).
- Estrinseci
  - ✓ Letteratura
  - ✓ Specificità della patologia
  - ✓ Altre segnalazioni nella banca dati (disproporzione).



# Algoritmo OMS

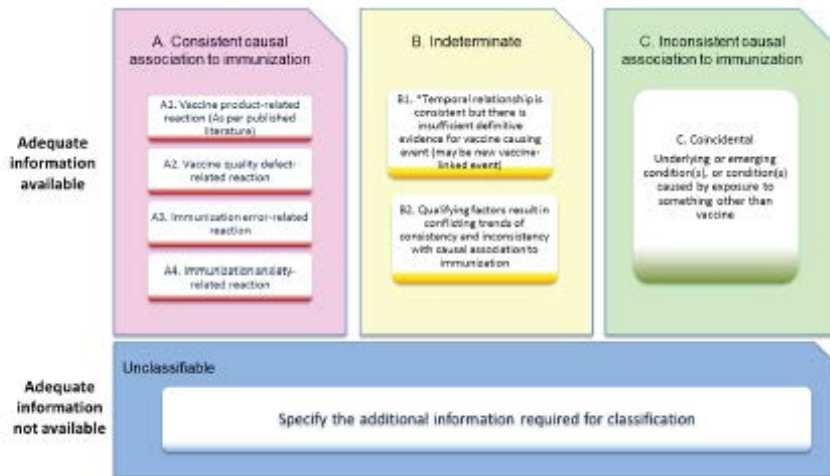
Fig. 3. Causality assessment algorithm



*Causality assessment of an adverse event following immunization – User manual for the revised WHO classification*



# Classificazione



## 1) Informazioni sufficienti

- Associazione causale plausibile con la vaccinazione
- Indeterminato
- Associazione causale non plausibile con la vaccinazione

## 2) Informazioni NON sufficienti

- Non classificabile

*Causality assessment of an adverse event following immunization –  
User manual for the revised WHO classification*



# Vantaggi

- Permette di identificare meglio le ragioni per cui un caso è non classificabile, quando l'indagine è incompleta e le informazioni limitate;
- Trasparente;
- Evidenzia situazioni di conflitto esistenti nel causality assessment;
- La categoria finale viene assegnata non in maniera automatica, ma dipende dal giudizio del valutatore;
- Permette di individuare dalla checklist se AEFI è correlata al prodotto, alla qualità, ad errori o ansia e di programmare degli interventi diversificati;
- Nel caso di AEFI coincidenti permette di rassicurare rapidamente l'opinione pubblica o i genitori.



# Svantaggi

Come ogni causality assessment è condizionato da:

- Scarsità di informazioni sulle risposte del vaccinato (genetiche, vulnerabilità ed esposizione);
- Mancanza di dati di qualità;
- Diagnosi non corrispondenti alle definizioni di caso.



# AEFI causality assessment

La selezione dei casi per il causality assessment deve seguire questi criteri:

- AEFI gravi che determinano morte, mettono a rischio la vita, provocano ospedalizzazione, disabilità o anomalie congenite
- Per eventi che si verificano con una maggiore frequenza o severità inusuale
- Segnali generati da cluster

L'OMS raccomanda inoltre il Causality assessment per i seguenti casi Speciali:

- AEFI causati da errori di immunizzazione (es. ascessi batterici, reazioni locali severe, febbre alta o sepsi, linfadeniti da BCG, sindrome da shock tossico);
- Eventi con cause non spiegabili che si verificano fino a 30 giorni dopo la vaccinazione (non presenti nel RCP o FI);
- Eventi che causano grande preoccupazione nei genitori o nella comunità (es. HHE, convulsioni).



# AEFI causality assessment

- 1) A livello di popolazione (c'è un'associazione causale tra l'uso di un vaccino ed una particolare AEFI nella popolazione?)
- 2) A livello di singolo individuo (l'evento avverso nel singolo paziente è correlato causalmente con il vaccino/vaccinazione?)

In Italia il causality assessment viene effettuato dai CRFV



# Definizione di Segnale

A signals refers to

*"reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously."*

*WHO-Safety monitoring of medicinal products*

*Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

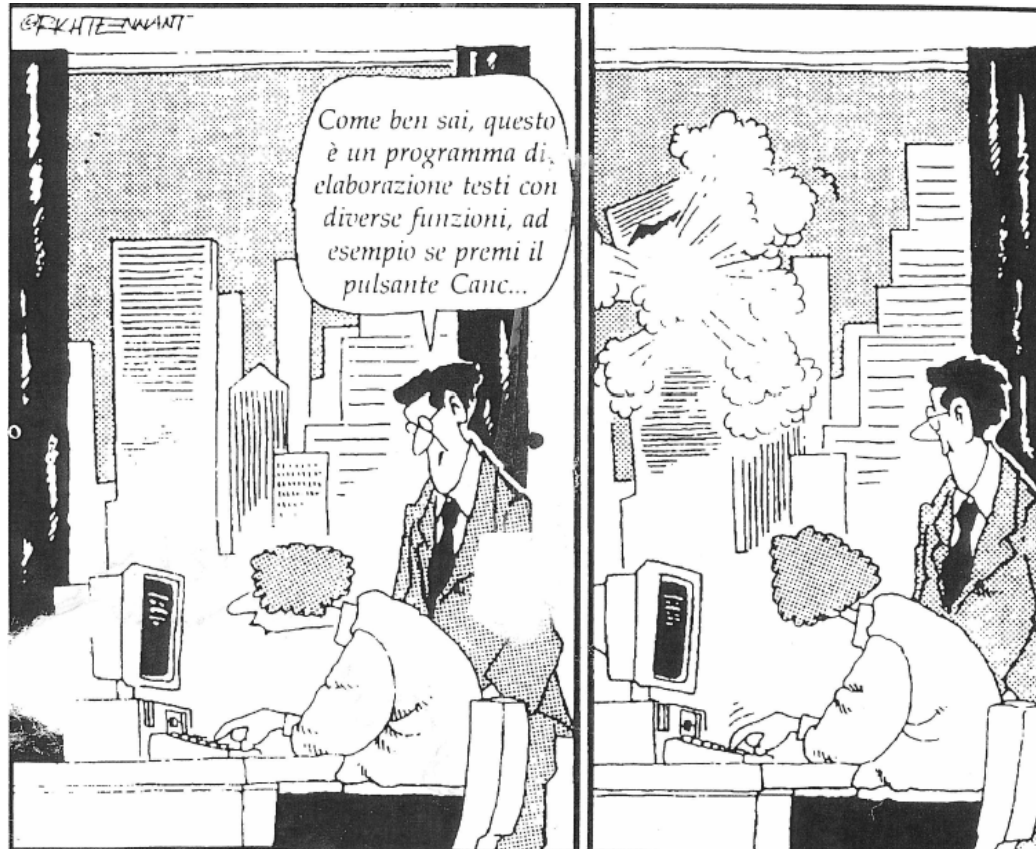
# Segnale

- E' una ipotesi (sospetto più o meno forte) di una possibile correlazione farmaco-evento avverso,
- non stabilisce che tra il farmaco e l'evento c'è una correlazione causale,
- suggerisce che sono necessarie ulteriori indagini per chiarire l'associazione osservata,
- è una "istantanea" e cambia nel tempo,
- dovrebbe essere tempestivo e credibile allo stesso tempo.





post hoc ergo propter hoc...



*Agenzia Italiana del Farmaco*

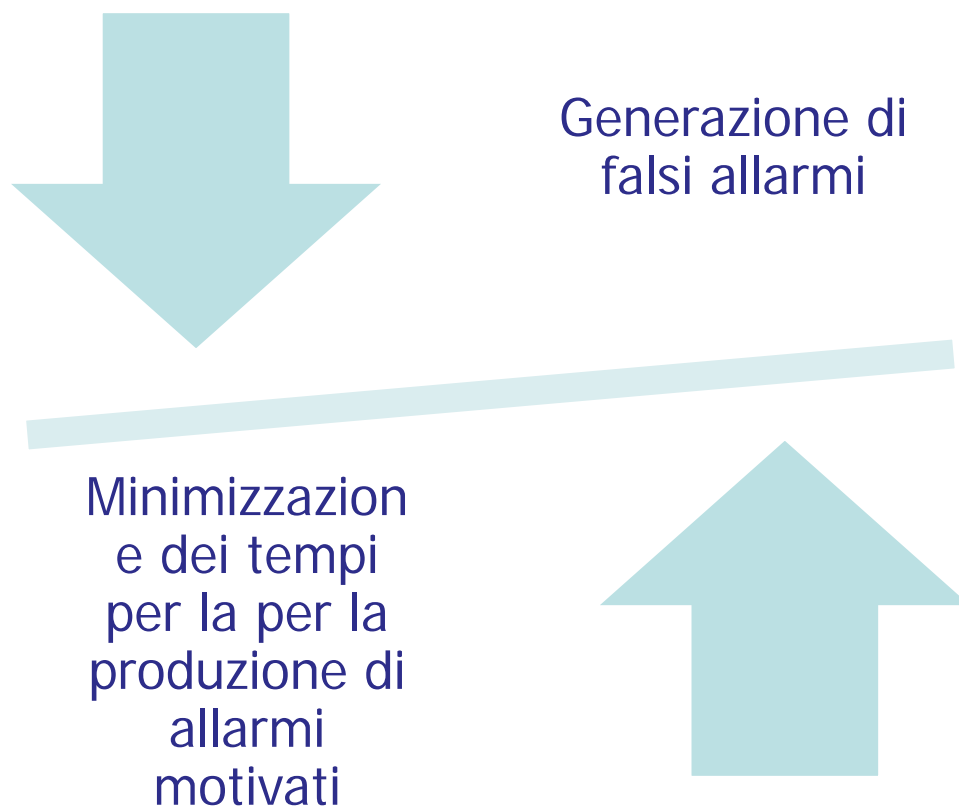
**AIFA**

# Da dove emerge un segnale?

- Pubblicazioni scientifiche (case report, case series, ecc.)
- Clinical trial (fase IV)
- Segnalazione spontanea
- Risk Management Plan
- Studi di farmacoepidemiologia
- Data mining su banche dati



Nella scelta tra i metodi per la generazione dei potenziali segnali di allarme:



metodi tradizionali

Sono generalmente usati per **piccoli** numeri di segnalazioni.

Sono usati soprattutto per analizzare **grandi** quantità di segnalazioni. L'uso di parametri statistici è utile per una **prima selezione** dei segnali.

metodi statistici



# I risultati di un'analisi statistica necessitano sempre di:

Un controllo di qualità (presenza di duplicati, completezza delle informazioni, esattezza della codifica dei dati).

Una valutazione clinica: solo dopo una valutazione clinica, un segnale "statistico" può essere considerato come un potenziale segnale legato alla sicurezza del medicinale.



# Segnali per i vaccini

## Fonti

- Segnalazioni spontanee, sorveglianza attiva, registri pazienti
- Revisione letteratura
- Osservazioni, esperimenti, data mining ...

Signals = New potentially (or new aspect of) causal association

Vaccine  $\leftrightarrow$  (set of) event(s)





# Segnali per i vaccini

- ❑ Una singola segnalazione di un evento avverso dovrebbe essere considerato un segnale solo se c'è una possibile associazione causale con il vaccino.
- ❑ La validazione di un report richiede adeguate informazioni su:
  - ❑ Data di vaccinazione
  - ❑ Decorso clinico dell'evento
  - ❑ Farmaci concomitanti
  - ❑ Dettagli del vaccino somministrato





# Segnali per i vaccini

- Gestione dei Segnali
  - Validazione del Segnale, Conferma
  - Prioritizzazione (B/R)
  - Valutazione del Segnale
    - Evidenza su plausibilità epidemiologica e biologica
    - Studi Post-authorisation safety & efficacy (PASS & PAES)
    - Studi meccanicistici
  - Raccomandazione:

Caratterizzazione dell'associazione causale:  
Segnale confermato, rifiutato, bisogno di ulteriore  
approfondimento



# Segnali per i vaccini: disproporzionalità

- Analisi di disproporzionalità
  - Un'associazione statistica non implica ogni tipo di relazione causale tra la somministrazione del vaccino ed il verificarsi di un evento avverso
  - I vaccini possono richiedere speciali valutazioni quando si applicano tali metodi:
    - Differenze intrinseche tra i vaccini e gli altri medicinali
    - Il profilo di sicurezza di un vaccino può essere sostanzialmente diverso all'interno della popolazione target
    - E' richiesta cautela nella comunicazione di sicurezza



# Segnali per i vaccini: O/A

Analisi Osservati/Attesi: punti di forza

- Migliore uso delle segnalazioni di sospette reazioni avverse
- Analisi Osservati/Attesi basate su dati di buona qualità possono ottimizzare l'utilità dei dati di sorveglianza passiva
- Permettono di determinare la forza del segnale per la prioritizzazione e successiva valutazione
- Possono essere di aiuto nella comunicazione di questi dati (specialmente quando eventi seri ma rari sono all'interno del range atteso)

Ma

- Queste analisi non possono escludere rischi o determinare la causalità.



# Segnali per i vaccini: O/A

Analisi Osservati/Attesi: Limiti

## Osservati

- I numeri di casi osservati (sottosegnalazione)
- L'esposizione al vaccino
- Il livello di certezza diagnostica

## Attesi

- Il background di incidenza della patologia

Analisi di sensitività dovrebbero essere applicate nelle analisi statistiche



# Analisi osservati/attesi

Particolarmente utile nelle vaccinazioni di massa quando un potenziale deve essere valutato in breve tempo

AESI (definizione di caso)

Background di incidenza nella popolazione target

Possibilità di effettuare stratificazione

Trend secolari

Se BGR sconosciuto possono essere necessari studi ad hoc



# HPV- POTS & CRPS

- Procedura: Articolo 20
- Domanda: relazione causale tra vaccini HPV e CRPS – POTS
- Popolazione: giovani donne vaccinate contro HPV
- Metodi
  1. Revisioni di dati da clinical trials, esperienza post-marketing, letteratura
  2. Revisione dei casi provenienti da clinical trials
  3. Analisi O/A
  4. Forza dell'evidenza per un'associazione causale: revisione di studi epidemiologici, patofisiologia, basi biologiche
  5. Necessità di strumenti di minimizzazione del rischio
    - Risposte delle Ditte
    - Valutazione del PRAC

Conclusione e Raccomandazione



# O/A analisi dati spontanei

	CRPS	POTS
<b>N/dose distribution*</b>	49/ 57,094 396 doses WW (0.086)	19 / 57,094 396 doses WW 0.033
<b>Countries</b>	Japan: 40/6,998 367 doses (0.57)	Japan: 8 /6,998 367 doses (0.11)
	UK : 8/8,669 742 doses (0.092)	UK: 10/8,669 742 doses (0.12)
	Republic of Korea: 1/2,278 546 doses (0.043)	US: 1/711 072 doses (0.14)
<b>Risk periods</b>	1 week, 1 year, 2 years	1 week, 1 month, 6 months and 1 year
<b>Exposure</b>	75% of doses distributed are administered (published exposure data was used in UK)	
<b>Reported fraction</b>	Proportion of CRPS/POTS cases reported among all those that occurred within the risk period (range: 1-100%)	
<b>Case classification (safety scenario)</b>	Best case: confirmed cases Mid-case: confirmed & unconfirmed cases Worst case: confirmed, unconfirmed & unlikely cases	
<b>Data lock point</b>	From launch on 17 May 2007 to 15 June 2015	
<b>RESULTS</b>	The observed incidence rate of CRPS or POTS following Cervarix vaccination <b>is not higher</b> than the expected rate for a range of plausible combinations of risk periods and reporting fraction, except for Japan in worst case safety scenario.	

\* Reporting rate (RR) per 100,000 doses distributed



# CRPS: O/A analisi segnalazioni spontanee

Region/country	Assumed fraction of reporting	Safety scenario	Risk period	Results
Worldwide	2% 15% 23%	Best case Mid- case Worst case	1 week	Observed ≤ Expected
			2 years	Observed < Expected
UK	10% 36% 42%	Best case Mid- case Worst case	1 week	Observed ≤ Expected
			2 years	Observed < Expected
Republic of Korea	10%	Mid- case*	1 week	Observed ≤ Expected
			2 years	Observed < Expected
Japan	12% 71%	Best case Mid- case	1 week	Observed ≤ Expected
			2 years	
		Worst case	1 week	<b>Observed &gt; Expected**</b>
			2 years	Observed < Expected



# Segnali per i vaccini: HPV, POTS & CRPS

Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS

Reports of CRPS and POTS after HPV vaccination are consistent with what would be expected in this age group



## 2. FINALITA' E CRITICITA'



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Aspetti specifici dei vaccini

Somministrazione a popolazione sana (es bambini), possono essere somministrati a larga parte della popolazione ed in alcuni paesi la vaccinazione è obbligatoria; Richiesto un alto livello di sicurezza;

Causality assessment difficile: più vaccini somministrati, età' di immunizzazione coincidente con età' di alcune patologie; dechallenge e rechallenge non rilevanti per molti vaccini, somministrati una sola volta o con effetti immunologici a lungo termine;

Prodotti biologici complessi, presenza di additivi ed eccipienti usati per la produzione che possono esercitare un ruolo nel determinare la reazione avversa, variabilità e piccoli cambi nel processo produttivo che possono avere impatto sulla safety.



# Aspetti specifici dei vaccini

Il rapporto B/R dei vaccini dipende anche da fattori presenti “at population level”: incidenza, distribuzione geografica, stagionalità di malattie infettive, proporzione di persone infette;

Preoccupazioni sollevate dal pubblico possono avere un impatto negativo sui programmi vaccinali;

Comunicazioni di sicurezza sui vaccini e vaccinazioni sono difficili dovuti al fatto che la percezione del rischio può persistere nonostante l'evidenza che un evento avverso serio non sia correlato alla vaccinazione.



# Richiesta di alto livello di sicurezza

GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR HUMAN  
USE EMEA/CHMP/VEG/134716/2004

CONTINUA VALUTAZIONE DEL RAPPORTO  
RISCHIO/BENEFICIO E DELLA GESTIONE DEL RISCHIO



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Valutazione della qualità dei vaccini

- Una volta ottenuta un'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni lotto di vaccini deve ancora essere valutato per la qualità prima del rilascio.
- Controllo effettuato sia dal produttore che da un laboratorio ufficiale di controllo europeo (coordinamento EDQM).
- Sviluppo di monografie farmacopea giuridicamente vincolanti per garantire un adeguato controllo qualità e standard armonizzati di qualità tra i produttori e, infine, per le persone vaccinate.
- Le agenzie nazionali europee controllano anche l'organizzazione dei produttori di vaccini e dei loro processi di produzione attraverso controlli regolari.





# Sorveglianza necessaria

## Informazioni pre-autorizzative del vaccino

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

## Post-autorizzazione

- Produzione vaccino
- Esposizione
- Malattia
- AEFI rare e/o inattese



# Sorveglianza complessa

- Coinvolgimento di diversi attori: (vaccinati/genitori, operatori sanitari, aziende farmaceutiche, autorità competenti e autorità di sanità pubblica)
- Interazione tra le parti non adeguata
- Infrastrutture necessarie non sempre presenti
- Limitazioni nazionali/necessità di collaborazione internazionali
- Possibilità di attribuzione di interesse marginale alla sorveglianza durante le campagne vaccinali
- Privacy



# 3.VACCINOVIGILANZA IN EUROPA



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Principali riferimenti normativi

## Europei

- Regolamento 1235/2010/EU (02 luglio 2012)
- Direttiva 2010/84/EU (21 luglio 2012)
- Regolamento di esecuzione (UE) 520/2012 (10 luglio 2012)



# Contesto regolatorio europeo per i vaccini

- Autorizzazione Immissione Commercio
- Registrazione
- Valutazione di Qualità
- Farmacovigilanza



In Europa i vaccini sono disciplinati dalle stesse disposizioni relative ai farmaci incluse le GVP  
Esistono numerose linee guida su specifici argomenti relativi ai vaccini (disponibili sul sito web dell'EMA).



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Linee Guida

Le Linee guida sono documenti importanti per le Aziende nella preparazione del dossier e per le Autorità nel processo di valutazione.

E' possibile che ci siano ambiguità di interpretazione: le risposte sono riflesse in documenti (Q&A, recommendations, communications) pubblicati sul sito di EMA, del CMDh, delle Agenzie Nazionali.

Tutti i MS valutano le domande di autorizzazione sulla base degli stessi standard scientifici riflessi nelle linee guida.

Le linee guida non sono considerate vincolanti.

Vincolanti, invece, sono i capitoli e le monografie, comprese quelli generali, della Farmacopea Europea.






# Linee Guida per i vaccini

- ▶ Adjuvants in vaccines for human use
- ▶ Clinical evaluation of new vaccines
- ▶ Development of vaccinia virus-based vaccines against smallpox
- ▶ Dossier structure and content for pandemic-influenza-vaccine marketing-authorisation application
- ▶ Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines
- ▶ Influenza vaccines - non-clinical and clinical module
- ▶ Influenza vaccines - quality module
- ▶ Influenza vaccines – submission and procedural requirements
- ▶ Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context
- ▶ Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU
- ▶ Pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines
- ▶ Pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines
- ▶ Preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines
- ▶ Quality aspects on the isolation of candidate influenza vaccine viruses in cell culture
- ▶ Quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines
- ▶ Scientific data requirements for a vaccine antigen master file
- ▶ Testing for simian virus 40 (SV40) in polio virus vaccines
- ▶ Viral safety of oral poliovirus vaccine (OPV)



# Sviluppo di nuovi vaccini

 European Medicines Agency

London, 18 October 2006  
EMA/CHMP/VWP/164653/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
CHMP

GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF NEW VACCINES

DRAFT AGREED BY VWP	May 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	26 May 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 December 2005
AGREED BY VWP	September 2006
ADOPTION BY CHMP	19 October 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 February 2007

This guideline replaces the Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP/EWP/463/97)

KEYWORDS	<i>Vaccines, humoral immune response, cellular immune response, vaccination schedule, immunogenicity studies, protective efficacy, effectiveness, safety</i>
----------	--

## 1. PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC STUDIES

- Caratterizzazione risposta immunitaria
- Differenze nella risposta immunitaria
- Analisi e presentazione dei dati immunologici
- Studi fondamentali di immunogenicità (dose, schedula, persistenza immunità)

## 2. EFFICACY AND EFFECTIVENESS Post-marketing

- Efficacia: Studi clinici randomizzati e controllati
- Scelta della popolazione, endpoints
- Efficacia sul campo: protezione diretta ed indiretta

## 3. SPECIAL CONSIDERATIONS FOR VACCINE DEVELOPMENT

## 4. CLINICAL SAFETY AND PHARMACOVIGILANCE REQUIREMENT

- Database di sicurezza di almeno 3000 soggetti

# Sviluppo di nuovi vaccini

- Differenze nel profilo di sicurezza possono essere osservate in alcune sottopopolazioni ed in dosi consecutive nell'applicazione della schedula vaccinale
- Importante evidenziare almeno le reazioni non comuni (tra 1/100 e 1/1000 dei vaccinati), un database di 3000 soggetti ha 95% di possibilità di osservare un evento avverso che si verifica in media in 1 su 1000
- Eseguire specifici studi nella fase post-marketing



# Sviluppo di nuovi vaccini

Ulteriori requisiti dopo l'autorizzazione:

- Commitment/misure di follow-up, ad es. studi di stabilità
- Sperimentazioni in popolazioni non ancora studiate
- Variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio originale
- Rinnovo dell'autorizzazione cinque anni dopo l'approvazione



# Farmacovigilanza

- Segnalazione spontanee/letteratura
- PSUSA
- RMP
- PASS/PAES
- Enhanced Safety Surveillance antinfluenzali



# Eudravigilance



Banca dati europea delle segnalazioni  
di sospette reazioni avverse ai farmaci

Contatti | Domande frequenti | Glossario

italiano (it) ▼

[Home](#) [A proposito della banca dati](#) [Capire le segnalazioni](#) [Ricerca](#) [Sicurezza dei medicinali](#)

## EudraVigilance

L'Agenzia europea per i medicinali è responsabile dello sviluppo, del mantenimento in efficienza e del coordinamento di [EudraVigilance](#), un sistema concepito per la segnalazione di sospetti effetti indesiderati.

Le segnalazioni trasmesse a EudraVigilance comprendono **sospetti effetti indesiderati dei medicinali** riportati nelle fasi **precedenti e successive all'autorizzazione**. Il sistema consente di rilevare segnali di sospetti effetti indesiderati non noti in precedenza e nuove informazioni sugli effetti indesiderati noti.

### Dati raccolti nel sistema EudraVigilance

Modulo "sperimentazioni cliniche" EudraVigilance:

- sospette reazioni avverse gravi inattese (SUSAR) segnalate da sponsor di sperimentazioni cliniche interventistiche;

modulo "post-autorizzazione" EudraVigilance: sospetti effetti indesiderati gravi e non gravi da:

- segnalazioni spontanee di operatori sanitari e pazienti;
- studi di post-autorizzazione (non interventistici);
- letteratura scientifica mondiale (studi spontanei, studi non interventistici);

I dati di EudraVigilance relativi ai medicinali autorizzati sono **analizzati periodicamente**, con cadenza bisettimanale o mensile.

Il [comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza \(PRAC\)](#) valuta le segnalazioni presenti nel sistema EudraVigilance e può di conseguenza raccomandare un'azione normativa.

EudraVigilance è un sistema utilizzato dalle autorità nazionali di regolamentazione dei medicinali nel SEE, dall'Agenzia e dalle ditte farmaceutiche con autorizzazione all'immissione in commercio nel SEE.

Gli **obblighi di segnalazione** delle varie parti interessate sono definiti nella normativa UE, in particolare nel regolamento (CE) n. 726/2004, nella direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, nella direttiva 2001/20/CE e nel regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Per ulteriori informazioni si rimanda alla pagina principale del [sito web di EudraVigilance](#).

Maggiori informazioni sui processi relativi allo svolgimento della farmacovigilanza nell'UE sono reperibili in [Orientamenti sulle buone pratiche di farmacovigilanza: modulo VI – Gestione e segnalazione di reazioni avverse ai medicinali](#).

Per ulteriori informazioni su come l'Agenzia interpreta le informazioni sui casi segnalati di sospette reazioni avverse ai medicinali, si consiglia di consultare la [Guida all'interpretazione delle segnalazioni spontanee di casi di sospette reazioni avverse ai medicinali](#).



# Post authorization safety study (PASS)

Studi di coorte

Uso di database

Caso controllo

Self-controlled case series study

Studi ecologici





# Monitoraggio Addizionale



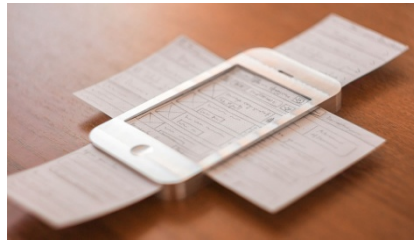
La lista di medicinali sotto monitoraggio addizionale (triangolo nero capovolto) include farmaci autorizzati in Europa che sono monitorati in maniera più attenta dalle Autorità Regolatorie:

- Farmaci che contengono una nuova sostanza attiva non contenuta in nessun medicinale autorizzato in Europa fino al 1 Gennaio 2011;
- Farmaci biologici autorizzati dopo il 1 Gennaio 2011; (TUTTI I NUOVI VACCINI)
- Farmaci per i quali il titolare deve effettuare uno studio di sicurezza post-autorizzativo;
- Farmaci approvati in maniera condizionata o in circostanze eccezionali o farmaci autorizzati con specifici obblighi di registrar e monitorare le reazioni avverse..



# Vaccini pandemici

I normali vaccini antinfluenzali non sono usati durante pandemia  
Il ceppo influenzale non è noto prima di una pandemia, quindi la Commissione Europea e l'Agencia Europea dei Medicinali hanno previsto delle procedure per velocizzare la valutazione e autorizzazione di vaccini durante una pandemia:



- Pandemic preparedness vaccines (in precedenza mock up)

Contengono un ceppo a cui pochi soggetti sono stati esposti e che può potenzialmente causare una pandemia. Nel momento in cui il virus pandemico è identificato viene incluso nel vaccino.



# Vaccini pandemici

- Procedura emergenza



Fast track approval:  
70 giorni invece di 120 giorni

- Modifica di vaccini antinfluenzali stagionali a pandemici



# RMP

## *ALLEGATO I Regolamento UE 520/2012*

Piani di gestione dei rischi

### *Formato del piano di gestione dei rischi*

- Il piano di gestione dei rischi è costituito dai seguenti moduli:
- Parte I: Presentazione dei prodotti
- Parte II: Specifica di sicurezza
- Modulo SI: Epidemiologia delle indicazioni e popolazioni bersaglio
- Modulo SII: Parte non clinica della specifica di sicurezza
- Modulo SIII: Esposizione nelle sperimentazioni cliniche
- Modulo SIV: Popolazioni non studiate nelle sperimentazioni cliniche



# RMP

## *ALLEGATO I Regolamento UE 520/2012*

- Modulo SVI: Altri requisiti UE per la specifica di sicurezza
- Modulo SVII: Rischi noti e potenziali
- Modulo SVIII: Sommario dei problemi di sicurezza
- Parte III: Piano di farmacovigilanza (compresi gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione)
- Parte IV: Piani per gli studi di efficacia post-autorizzazione
- Parte V: Misure di minimizzazione dei rischi (inclusa la valutazione dell'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi)
- Parte VI: Sommario del piano di gestione dei rischi
- Parte VII: Allegati



# RMP

Parte I: Presentazione dei prodotti con descrizione ad esempio di  
Tipo di vaccino

- ✓ Se combinato dettagli di ogni antigene
- ✓ Nuove tecnologie, vie di somministrazione alternative etc
- ✓ Adjuvanti, stabilizzanti, conservanti, eccipienti, materiale residuo

Parte II: Specifica di sicurezza

- Modulo SI: Epidemiologia delle indicazioni e popolazioni bersaglio
- Modulo SII: Parte non clinica della specifica di sicurezza
- Modulo SIII: Esposizione nelle sperimentazioni cliniche



# RMP

Parte II: Specifica di sicurezza

Modulo SIV: Popolazioni non studiate nelle sperimentazioni cliniche

- Differenti classi di età
- Donne in gravidanza
- Soggetti immunocompromessi





# RMP

Parte II: Specifica di sicurezza

Modulo SVI: Altri requisiti UE per la specifica di sicurezza

- ✓ Potenzialità di trasmissione di agenti infettanti
- ✓ Potenzialità di errore

Modulo SVII: Rischi noti e potenziali

- ✓ Calo dell'immunità e necessità di richiami
- ✓ Rischi evidenziati da precedenti esperienze con vaccini simili
- ✓ Potenziali rischi da co-somministrazione
- ✓ Potenziali interazioni con farmaci (es. antipiretici)
- ✓ Malattie simili a quelle causate dall'agente naturale
- ✓ AESI



# RMP

Parte II: Specifica di sicurezza

Modulo SVIII: Sommario dei problemi di sicurezza

Rischi potenziali

Rischi identificati

Missing information

Parte III: Piano di farmacovigilanza (compresi gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione) comprende attività di routine e attività aggiuntive

Attività di routine: oltre ai rischi del modulo SVIII ,rare reazioni avverse gravi, reazioni lotto correlate, sorveglianza delle malattie autoimmuni, reversione della virulenza, fallimenti vaccinali



# RMP

## Parte III: Piano di farmacovigilanza

Attività di routine: oltre ai rischi del modulo SVIII , rare reazioni avverse gravi, reazioni lotto correlate, sorveglianza delle malattie autoimmuni, reversione della virulenza, fallimenti vaccinali

Attività aggiuntive per indagare qualsiasi problema emergente

Identificazione strains replacement

Trasmissibilità ai contatti

Reazioni ad insorgenza ritardata



# Gestione del Rischio

- RMP obbligatorio per nuovi vaccini
- Aspetti specifici dei RMP dei vaccini:

## **Safety specification**

- Nonclinical safety aspects
  - Toxicities of the antigen, adjuvant, impurities, and contaminants
  - Toxicities due to interactions of vaccine components
  - Need to extend the safety database in postauthorization phase
- Limitations of the human safety database
  - Duration of follow-up of vaccinees and long-term risks
  - Selection of study population in preauthorization clinical trials
- Potential risks requiring further investigation
  - Experience with similar antigens, types of antigen, and/or other adjuvants and other vaccine excipients
  - Impact of adjuvants, stabilizers, preservatives, or residuals of the manufacturing process
  - Safety concerns anticipated from experience with similar vaccines and vaccine ingredients
- Identified and potential interactions
  - Identified or potential interactions with coadministration of other vaccines (reactogenicity of concomitant vaccines and clinically relevant immunologic interference)

- Potential interactions with relevant medicinal products, eg, antipyretics
- Epidemiology of the indication(s) and important adverse events
  - Relevant examples of impact of previous and similar vaccines on the disease
  - Age-specific background rates of adverse events of special interest
- Potential for transmission of potential agents

For live attenuated vaccines, aspects such as shedding, transmission of the attenuated agents to close contacts, risk for pregnant women and the fetus, reversion to virulence  
Potential for infections caused by residuals of biological material used in the manufacturing process

## **Pharmacovigilance plan**

- Effect of different vaccination schedules and target population
- Identification of vaccination policies allowing prompt evaluation of safety concerns
- Collection of data on long-term duration of protection, potential for waning immunity, and need for booster dose
- Collection of data in different countries and target populations

da Plotkin Vaccines, 2013



# Criticità segnalazioni: raccolta dati

- Vaccinazioni e coperture vaccinali: necessità di dati validi e confrontabili a livello europeo
- Venice II project: dicembre 2008 , finanziato da ECDC

*Progetto per sviluppare un "consensus document" su un modello di raccolta dati sulle coperture vaccinali nei paesi europei in modo da migliorare e standardizzare la raccolta dei dati.*

- Survey on Functional Standards for Computerised Immunisation Registries in Europe 2008
- [http://venice.cineca.org/Final\\_Report\\_Functional\\_Standards\\_v1.0\\_.pdf](http://venice.cineca.org/Final_Report_Functional_Standards_v1.0_.pdf)
- Report on the Vaccination Coverage Assessment In Europe Venice Survey (2007)



# Anagrafi Vaccinali





# European Center for Disease Prevention and Control

Collaborazione con EMA e con WHO's Department of Immunization, Vaccines and Biologicals on Vaccine Safety dal 2007

Progetto di quattro anni sviluppato da VAESCO e coordinato dalla Brighton Collaboration. *"Vaccine safety in Europe: improving systems for reporting and evaluating potential adverse events following immunization (AEFI) in EU/EEA/EFTA countries"*

- Sviluppo di un self assessment tool per gli Stati Membri al fine di valutare la robustezza del proprio sistema di segnalazione degli AEFI,
- Sviluppo di una guida per valutare l'associazione causale tra AEFI ed immunizzazione,
- Sviluppo di una guida sulla comunicazione del rischio.







# Vaccine Working Party



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

GO

[Advanced document search](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Human regulatory](#) [Veterinary regulatory](#) **[Committees](#)** [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

How the committees work

[CHMP](#)

[CVMP](#)

[PRAC](#)

[COMP](#)

[HMPC](#)

[CAT](#)

[PDCO](#)

▼ [Working parties and other groups](#)

▼ [CHMP](#)

[Biologics Working Party](#)

[Patients' and Consumers' Working Party](#)

[Healthcare Professionals' Working Party](#)

[Quality Working Party](#)

[Safety Working Party](#)

[Scientific Advice Working Party](#)

[Biosimilar Medicinal Products Working Party](#)

[Home](#) [Committees](#) [Working parties and other groups](#) [CHMP](#) [Vaccines Working Party](#)

## Vaccines Working Party

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

The **Vaccines Working Party (VWP)** was established to provide recommendations to the [Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\)](#) on all matters relating directly or indirectly to vaccines.

The VWP's tasks include:

- ▶ preparation, reviewing and updating of guidelines, in conjunction with other appropriate working parties, to ensure that vaccine-specific issues are fully addressed;
- ▶ supporting dossier evaluation of new marketing-authorisation applications for vaccines and of any post-marketing submission, such as variations and follow-up measures;
- ▶ at the request of the CHMP, providing scientific advice on general and product-specific matters relating to the pharmaceutical and biological aspects of vaccines, as well as the development and clinical use of vaccines in children and adults;
- ▶ liaising with interested parties, such as trade organisations, the pharmaceutical industry, academia and patient organisations;
- ▶ European co-operation on vaccine-specific issues, in conjunction with other appropriate working parties. This includes co-operation with the [European Commission](#)<sup>2</sup>, the [European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare](#)<sup>2</sup> (EDQM) and the [Official Medicines Control Laboratories](#)<sup>2</sup> (OMCLs);
- ▶ providing advice, through the CHMP, to the [European Commission](#)<sup>2</sup> on vaccine-related issues;
- ▶ international co-operation, in conjunction with other appropriate working parties, on vaccine-specific issues. This includes co-operation with the [World Health Organization](#)<sup>2</sup> (WHO);
- ▶ liaison with other working parties and *ad-hoc* expert groups on vaccine-related matters and other matters of relevance to the work of the VWP;
- ▶ providing advice, through the CHMP, to the [Co-ordination Group for Mutual-Recognition and Decentralised Procedures - Human](#)<sup>2</sup> (CMD(h)) on general issues and matters relating to vaccines authorised through national or mutual-recognition procedures, and advice on vaccines being developed;
- ▶ acting as a focus and catalyst for training on the quality, preclinical and clinical assessment of vaccines;
- ▶ contributing to and organisation of vaccine-related workshops and training;
- ▶ on request of the CHMP, constituting a rapid-acting crisis group to take on specific issues relating to vaccines, with the objective of exchanging information at the European level and co-ordinating responses to the public in a timely manner, for example in relation to an influenza pandemic, vaccines for emerging or re-emerging diseases (including against pathogens potentially used for bioterrorism) and other public-health issues;
- ▶ supporting the conduct of vaccine-specific epidemiological studies, in collaboration with public-health institutions;
- ▶ supporting the implementation of the Vaccine Identification Standards Initiative (VISI) for the recording of vaccine usage at the European level to ensure effective pharmacovigilance activities and to facilitate epidemiological investigations;



Agencia Italiana del Farmaco

AIFA

# Esperienza USA

**CDC** Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™

SEARCH

CDC A-Z INDEX ▾

## Vaccine Safety

Vaccine Safety [CDC](#) > [Vaccine Safety](#) > [Ensuring Safety](#) > [Vaccine Safety Monitoring](#)

### Vaccine Safety Datalink (VSD)

[f](#) [t](#) [+](#)

- [Accessing Data from Vaccine Safety Datalink](#)
- [Data Sharing Guidelines](#)
- [Vaccine Safety Datalink Publications](#)

The Vaccine Safety Datalink (VSD) is a collaborative project between CDC's Immunization Safety Office and eight health care organizations. The VSD started in 1990 and continues today in order to monitor safety of vaccines and conduct studies about rare and serious adverse events following immunization.

The VSD uses electronic health data from each participating site. This includes information on vaccines: the kind of vaccine given to each patient, date of vaccination, and other vaccinations given on the same day. The VSD also uses information on medical illnesses that have been diagnosed at doctors' offices, urgent care visits, emergency department visits, and hospital stays. The VSD conducts vaccine safety studies based on questions or concerns raised from the medical literature and reports to the [Vaccine Adverse Event Reporting System \(VAERS\)](#). When there are new vaccines that have been recommended for use in the United States or if there are changes in how a vaccine is recommended, the VSD will monitor the safety of these vaccines.

The VSD has a long history of monitoring and evaluating the safety of vaccines. Since 1990, investigators from the VSD have published many studies to address vaccine safety concerns. Examples of VSD's work include the following:

- [White Paper on Studying the Safety of the Childhood Immunization Schedule](#) [PDF - 896K]
- [Are vaccines that contain additives safe for children? How about vaccines with preservatives?](#)
- [Are rotavirus vaccines safe for infants?](#)
- [Do vaccines cause febrile seizures?](#)

**On This Page**

- [Participating VSD Healthcare Organizations](#)
- [Objectives of the VSD](#)
- [Rapid Cycle Analysis](#)
- [Evaluating Safety of Vaccines in Pregnancy](#)
- [Research Methods to Study Vaccine Safety](#)
- [How Can I Access VSD Data?](#)

**Get Email Updates**

- VAERS
- Vaccine Safety Datalink
- Rapid Cycle Analysis

## 4.VACCINOVIGILANZA IN ITALIA



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Sistema nazionale di farmacovigilanza (Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015)

Medici e gli altri operatori sanitari devono:

- segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, le sospette reazioni avverse a farmaci
- segnalare entro 36 ore, le sospette reazioni avverse a prodotti biologici

*Art. 22 comma 2 e 3*



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

# Sistema nazionale di farmacovigilanza

(Decreto Ministeriale del 30 aprile 2015)

Art. 1 Il sistema nazionale di farmacovigilanza e' gestito dall'AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attivita' di farmacovigilanza dell'Unione europea.





# Organizzazione del sistema di farmacovigilanza



In Italia il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all'AIFA




## Segnalazioni Spontanee, da studi osservazionali, da registri, da progetti di FV

- Tutte le seguenti segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse devono essere gestite tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF):
  - Segnalazioni spontanee
  - Segnalazioni da studi osservazionali,
  - Segnalazioni da registri,
  - Segnalazioni da progetti di FV,
  - Segnalazioni da uso compassionevole e usi speciali
- Nella RNF non devono essere inserite segnalazioni provenienti da sperimentazioni cliniche di tipo interventistico



← → ↻ [www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/farmacovigilanza)



**AIFA**  
Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA ▾ Attività ▾ Pillole dal Mondo ▾ Concorsi Bandi

Cittadino  Operatore

Home > Attività

**Link per gli operatori**

- > Carenze e indisponibilità
- > Centro Informazione Indipendente sul Farmaco - FarmaciLine
- > Farmaci sottoposti a monitoraggio
- > Liste di Trasparenza
- > Note AIFA
- > Note informative importanti
- > Comunicati Stampa EMA
- > Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica
- > Rete nazionale farmacovigilanza
- > Come segnalare una sospetta reazione avversa
- > Tracciabilità del farmaco
- > RCP medicinali autorizzati con procedura centralizzata
- > Documento programmatico Medicina Generale - AIFA

**Attività**

- > Registrazione
- ▾ **Farmacovigilanza**
  - Attualità
  - La legislazione di farmacovigilanza
  - Rete Nazionale di Farmacovigilanza
  - Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM)
  - Come segnalare una sospetta reazione avversa
  - Responsabili di farmacovigilanza
  - La vaccinovigilanza
  - Fondi Regionali di Farmacovigilanza
  - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
  - Implementazione delle raccomandazioni del PRAC sui segnali di farmacovigilanza
  - Periodic Safety Update Report (PSUR)
  - Misure di minimizzazione del rischio

## Sezione Farmacovigilanza sito AIFA

### Accesso RNF Sistema RAM

#### Sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)


Selezione per:

[Medicinale](#)

[Principio Attivo](#)



# Scheda di segnalazione per cittadino



**Scheda per il paziente di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini**

**1. Informazioni sul paziente che ha avuto la reazione avversa**

Chi ha avuto la reazione?  Io  Mio figlio/a  Altra persona

Iniziali (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Data di nascita o età \_\_\_\_\_ Sesso  M  F

Peso (kg) \_\_\_\_\_ Altezza (cm) \_\_\_\_\_ Data ultima mestruazione \_\_\_\_\_

Gravidanza: 1° trimestre  2° trimestre  3° trimestre  Sconosciuta  Allattamento  SI  NO

**2. Informazioni sulla sospetta reazione avversa**

Quale reazione avversa è stata osservata? \_\_\_\_\_

La reazione avversa deriva da un errore (es. sbaglio di farmaco, di dose, via di somministrazione)

La reazione avversa deriva da un uso eccessivo del farmaco

Quando sono iniziati i sintomi? (indicare la data) \_\_\_\_\_

Quanto grave è stata la reazione?  Non grave

Ricovero in ospedale  Pericolo di vita  Invalidità permanente

Difetto alla nascita  Morte

Quanto ha influito la reazione sulla qualità di vita? Indicare un valore da 1 (per niente) a 10 (pessimo):  
Scegliere valore \_\_\_\_\_

Quanto è durata? \_\_\_\_\_

Ha utilizzato dei farmaci o altro per curare la reazione? \_\_\_\_\_

Adesso la reazione avversa è?  
 Risolta  Risolta con conseguenze  Migliorata  Non ancora risolta  Non so

**3. Informazioni sui farmaci assunti**

Informazioni sul/i farmaco/i che possono aver causato la reazione

Se il primo assunto non porta alla cura o peggiora:

1. Nome del farmaco \_\_\_\_\_ N. Lotto (se conosciuto) \_\_\_\_\_

Prescritto dal medico?  SI  No

Data inizio assunzione \_\_\_\_\_ Data fine assunzione \_\_\_\_\_

Quante volte al giorno? \_\_\_\_\_ Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)? \_\_\_\_\_

Per quale motivo? \_\_\_\_\_

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa?  SI  No

Il farmaco era stato preso in passato?  SI  No Era avvenuta la stessa reazione?  SI  No

2. Nome del farmaco \_\_\_\_\_ N. Lotto (se conosciuto) \_\_\_\_\_

Prescritto dal medico?  SI  No

Data inizio assunzione \_\_\_\_\_ Data fine assunzione \_\_\_\_\_

Quante volte al giorno? \_\_\_\_\_ Come (per bocca, iniezione, uso cutaneo, ecc)? \_\_\_\_\_

Per quale motivo? \_\_\_\_\_

Il farmaco è stato sospeso a causa della reazione avversa?  SI  No

Il farmaco era stato preso in passato?  SI  No Era avvenuta la stessa reazione?  SI  No

Oltre al farmaco/i indicati in precedenza riportare eventuali altri farmaci o prodotti (es: integratori, erbe medicinali) assunti contemporaneamente:  
\_\_\_\_\_

**4. Informazioni sul medico curante**

Il medico curante è stato informato di questa reazione?  SI  No

Nel caso in cui fosse necessario approfondire il suo caso, possiamo contattare il suo medico curante?  SI  No

Se sì, potrebbe indicare le seguenti informazioni relative al suo medico curante:

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Numero di telefono \_\_\_\_\_

**5. Altre informazioni mediche rilevanti**

Indicare eventuali altre malattie del paziente (per esempio allergie, malattie croniche)  
\_\_\_\_\_

**6. Informazioni sul compilatore della scheda**

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

Indirizzo e telefono \_\_\_\_\_

Indirizzo e-mail \_\_\_\_\_

AST di appartenenza \_\_\_\_\_ Regione \_\_\_\_\_

Data compilazione \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

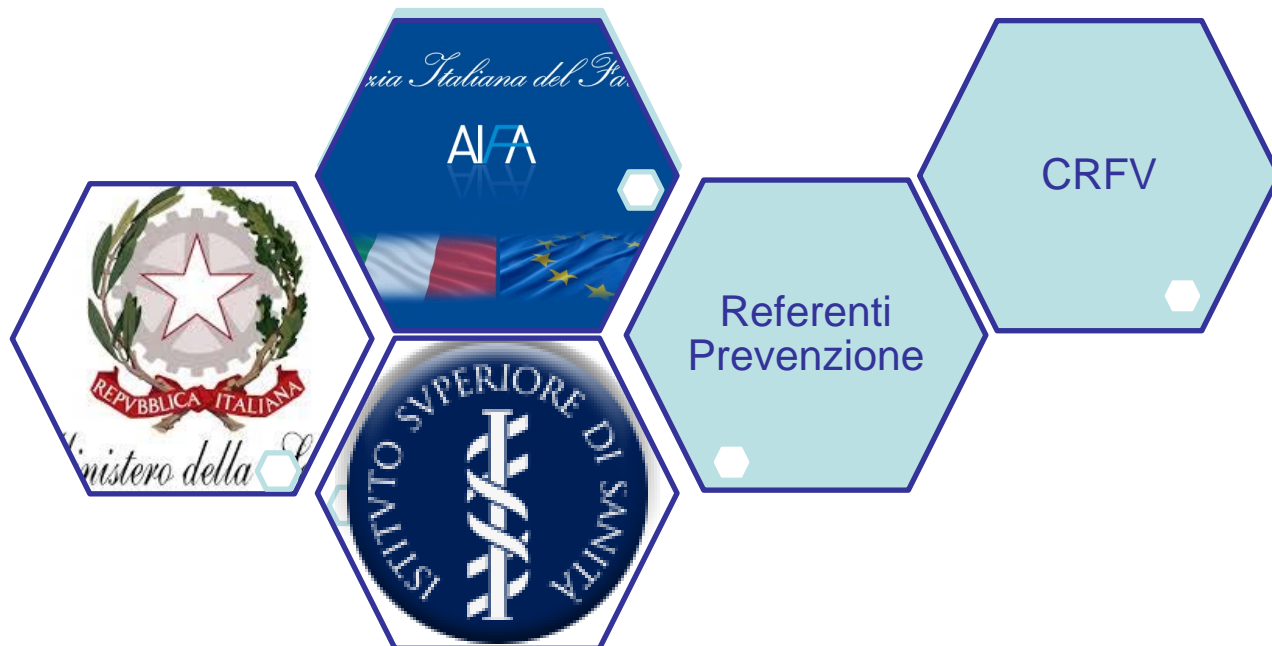
**COME INVIARE LA SCHEDA**

- Per FAX o E-MAIL o POSTA al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL, gli indirizzi sono presenti sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) -> Sicurezza -> Responsabili di farmacovigilanza).



# Analisi dei Segnali

- Due riunioni plenarie l'anno
- Coordinata dall'AIFA
- Coinvolge un gruppo di lavoro composto da :





# Analisi dei Segnali

Articolata su più fasi:

1)Elaborazione file RMR, calcolo della disproporzionalità delle coppie vaccino-evento all'interno dell'intero database per identificare quantitativamente segnali potenziali. Viene calcolato il Proportional Reporting Ratio (PRR) che è il rapporto tra la proporzione di una particolare reazione avversa segnalata in associazione ad un vaccino e la proporzione della stessa reazione segnalata in associazione a tutti gli altri vaccini nel database.



# Analisi dei Segnali

- 2) Selezione del segnale in base a: numero totale dei casi segnalati, la gravità e la notorietà dell'evento, la sua rilevanza e il potenziale impatto sulla salute pubblica, il numero e il tipo di pazienti esposti al rischio
- 3) approfondimento qualitativo dei singoli casi segnalati
- 4) classificazione segnali: a) da approfondire o avviare ad azione regolatoria, b) da monitorare c) da archiviare



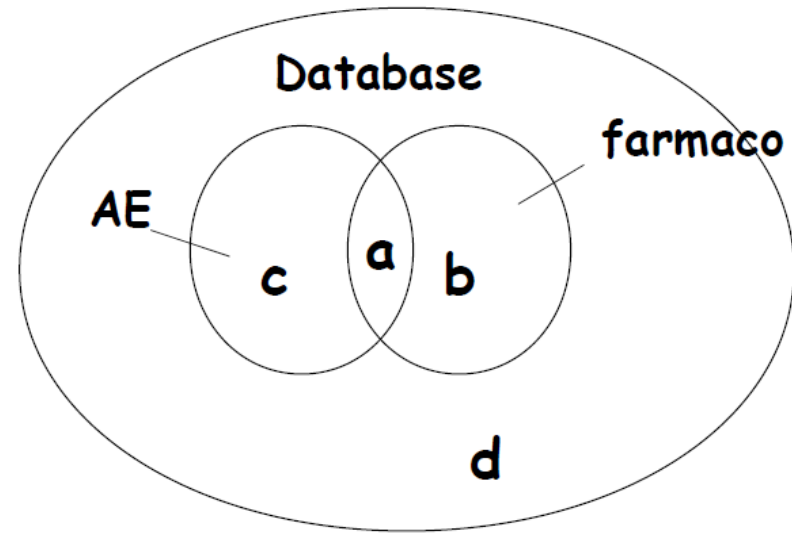


# Proportional Reporting Ratio (PRR)

Un valore di PRR uguale a 1 (o valore 1 compreso nell'intervallo di confidenza) indica una incidenza uguale della reazione per il farmaco in studio rispetto agli altri.

Tanto più il PRR è maggiore di 1 tanto più evidente è invece la disproporzione.

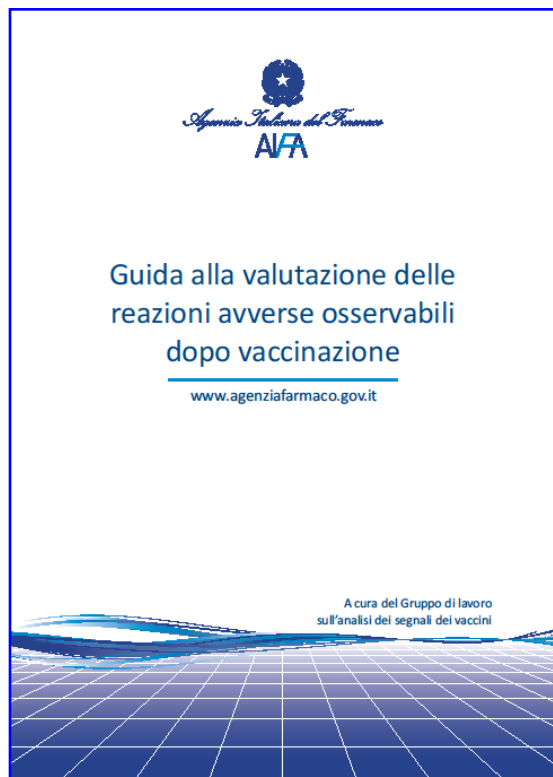
Un'associazione statistica non implica nessun tipo di correlazione causale tra la somministrazione del vaccino e l'evento.



$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$



# Guida Alla valutazione delle Reazioni Avverse osservabili dopo vaccinazione



La guida si propone di:

1. presentare le definizioni di caso per un elenco di eventi avversi;
2. fornire le finestre temporali per tipo di reazione e di vaccino;
3. indicare il background di incidenza per la specifica reazione/evento, se disponibile, preferibilmente a livello nazionale.

L'intento è quello di fornire uno strumento per la valutazione degli AEFI.

# Guida Alla valutazione delle Reazioni Avverse osservabili dopo vaccinazione

*Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*

**INDICE GENERALE**

<b>Premessa</b>	<b>6</b>
<b>Materiale e Metodi</b>	<b>7</b>
<b>Elenco Eventi/reazioni trattati</b>	<b>8</b>
1. Alte	9
2. Adem, Demielinizzazione, Encefalopatia, Encefalite	10
3. Anafilassi	15
4. Anemia emolitica	18
5. Atassia	21
6. Cellulite	23
7. Convulsioni febbrili e non febbrili	26
8. Fallimento vaccinale	29
9. GBS	33
10. Intussuscezione	37
11. Iperplessia	40
12. Ipotonia-iporesponsività	42
13. Malattia viscerotropica	45
14. Neurite brachiale	48
15. Neurite ottica	50
16. Paralisi di Bell	52
17. Trombocitopenia	54
18. Vasculite	56
<b>Eventi segnalati ma non correlabili ai vaccini</b>	<b>59</b>
1. Autismo	60
2. SIDS	68



# Rapporti sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia

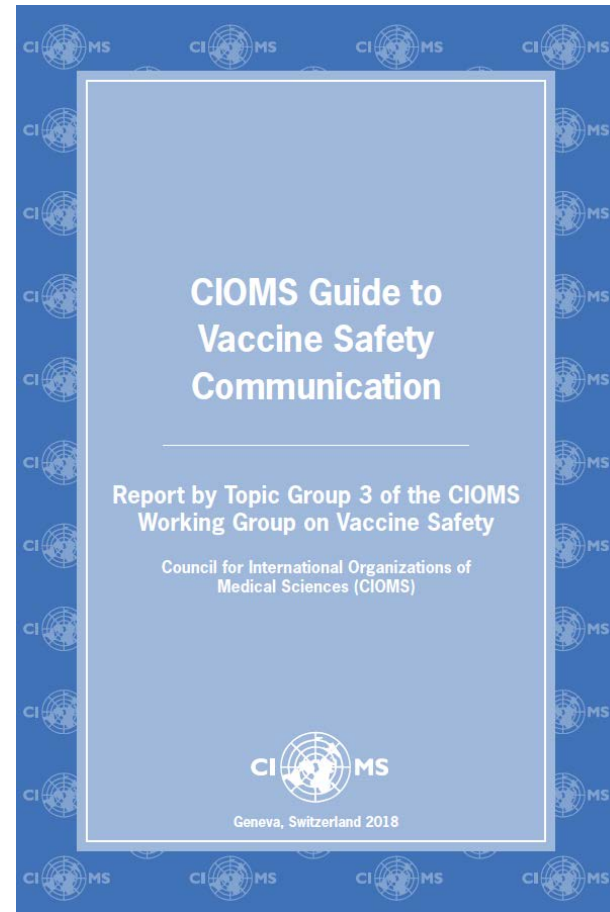






# Comunicazione

Dati da comunicare al pubblico: non solo di sicurezza ma anche ad esempio dati epidemiologici della patologia, tassi di esposizione, tassi di base degli eventi indipendentemente dalla vaccinazione e outcome delle gravidanze.



# 5.CONCLUSIONI



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**



L'esperienza acquisita negli anni e confermata durante la pandemia indica la necessità di sorveglianza FV/SP con integrazione a tutti livelli. E' inoltre necessario rendere disponibili le informazioni di sicurezza.

Grazie

CONTATTI

+39.0659784362

[p.felicetti@aifa.gov.it](mailto:p.felicetti@aifa.gov.it)

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**