

SIGNAL DETECTION E VACCINI

Una delle principali finalità della sorveglianza post-marketing delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali, vaccini inclusi, consiste nella precoce identificazione dei segnali di allerta. Dal segnale di allerta confermato si sviluppano diverse attività che mirano a quantificare prima e a minimizzare poi gli eventuali rischi evidenziati al fine di rendere più sicuro l'uso dei medicinali. I processi di identificazione e gestione dei segnali, hanno quindi assunto una rilevanza strategica nell'ambito della sorveglianza post-marketing e, proprio per questo, richiedono metodiche scientifiche rigorose. Il recente assetto normativo in materia di farmacovigilanza ha introdotto l'obbligatorietà del processo di *signal detection* sia a livello delle Autorità Competenti che delle Aziende Titolari di AIC. Tuttavia, in termini di applicabilità, i processi di identificazione dei segnali nel caso dei vaccini, richiedono delle considerazioni particolari dovute alle peculiarità dei vaccini rispetto ai medicinali.

Gli obiettivi di questo lavoro sono stati quelli di prendere in considerazione alcune metodologie di *signal detection* in Europa e in paesi extra EU applicate ai vaccini, fare una descrizione di alcuni sistemi considerati più interessanti e ipotizzare una possibile applicazione alla realtà nazionale.

Il metodo utilizzato è stato quello della ricerca bibliografica su pubblicazioni indicizzate e sui siti web istituzionali delle Agenzie Regolatorie EU ed extra EU. La ricerca bibliografica è stata condotta su PubMed. La ricerca è focalizzata all'implementazione di metodi di *signal detection* applicata ai vaccini in EU in generale e, nello specifico, in Italia e per l'extra-EU in Canada e in US.

La sicurezza dei vaccini deve essere continuamente monitorata. Eventuali segnali di allarme, se non correttamente gestiti, possono determinare conseguenze rilevanti anche nei casi in cui il sospetto allarme non viene confermato. Basta, infatti, molto poco per far dubitare e far perdere la fiducia del pubblico sui vaccini.

Le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse rappresentano uno strumento di base per le attività di sorveglianza utilizzato ovunque. Analogamente, è molto diffusa la conduzione di analisi dei segnali all'interno del database delle reazioni avverse utilizzando differenti tecniche di data mining. Tuttavia per una maggiore efficienza della sorveglianza, soprattutto in corso di campagna di vaccinazione di massa, è necessario che i sistemi passivi siano affiancati da sistemi di sorveglianza attiva che permettano di fornire in tempi brevi ulteriori informazioni ad esempio su background di incidenza o modifiche di frequenza di insorgenza di determinati eventi avversi.

Esempi di sistemi aggiuntivi di sorveglianza si ritrovano ad esempio in Canada dove la sorveglianza passiva è affiancata da un sistema di sorveglianza attivo ospedaliero IMPACT. IMPACT oltre a

monitorare le malattie prevenibili da vaccino, è finalizzato ad identificare qualsiasi condizione inattesa o insolita che si manifesta dopo la somministrazione di un vaccino e a monitorare ogni cambiamento della frequenza di eventi, a monitorare nuovi segnali e patologie emergenti. Un altro sistema aggiuntivo di sorveglianza si trova negli Stati Uniti, si tratta del Vaccine Safety Datalink. Il VSD dispone di un grande database a cui ogni centro partecipante fornisce i dati di vaccinazione, dati sugli assistiti, visite ambulatoriali, ricoveri etc. Il VSD permette di effettuare studi di sicurezza, testare ipotesi a fronte di segnali provenienti dal sistema passivo di segnalazione spontanea o dalla letteratura. È possibile utilizzare il sistema in modo retrospettivo ma soprattutto è possibile monitorare in tempo reale gli eventi avversi dopo somministrazione di nuovi vaccini o dopo modifiche delle schedule vaccinali e quindi di fornire informazioni su eventuali rischi emergenti

L'integrazione dei diversi database sanitari sarebbe sicuramente utile per la sorveglianza della sicurezza dei vaccini in Italia; ma non è possibile al momento poter accedere neanche ai dati sulle vaccinazioni per la mancanza di una gestione. In Italia della vaccinovigilanza si interessano diversi attori. Oltre all'Agenzia, coinvolta nella sicurezza dei vaccini, vanno considerate tutte le altre figure coinvolte nella sicurezza dei programmi vaccinali. La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l'assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed Enti Locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria. Con questa riforma, infatti, le Regioni hanno la responsabilità, pressoché esclusiva, dell'organizzazione e gestione del servizio sanitario, mentre lo Stato ha la responsabilità di stabilire quali sono le prestazioni sanitarie "essenziali" che tutte le Regioni devono offrire ai cittadini, ovunque residenti. Nel piano vaccinale 2012-2014 si legge *"... strumento essenziale di queste valutazioni è l'anagrafe vaccinale informatizzata collegata all'anagrafe sanitaria degli assistiti e a quella comunale dei residenti. Tale anagrafe è inoltre uno strumento essenziale per definire le dimensioni della popolazione vaccinata e calcolare l'incidenza di eventi avversi che si verificano in soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Da tale confronto vengono stimati eventuali rischi associati alla vaccinazione."* L'integrazione delle anagrafi vaccinali informatizzate regionali con i dati della RNF migliorerebbe l'analisi dei dati sul calcolo dei dati osservati rispetto a quelli attesi. L'integrazione risulta non di facile realizzazione e attualmente persiste una variabilità del grado di informatizzazione delle anagrafi vaccinali a livello regionale e a volte anche all'interno della stessa regione.

Le analisi condotte dall'Agenzia, come chiarito anche nei rapporti AIFA, vengono riferite più precisamente al numero di dosi di vaccino vendute ricavato dal Sistema di Tracciabilità del

Farmaco come misura dell'esposizione al vaccino. L'analisi, condotta su quattro regioni, delle segnalazioni avverse gravi neurologiche a seguito di somministrazione del vaccino antipneumococco co-somministrato con il vaccino esavalente ha confermato che la maggiore difficoltà riscontrata durante l'analisi di questi eventi è stata la non disponibilità dell'esatta distribuzione dei bambini per numero di dosi di vaccino ricevute e l'esatta quota in co-somministrazione. Sono stati quindi necessari diversi mesi per il recupero di tale informazione. Le segnalazioni spontanee e l'attività di signal detection rimangono basilari nella sorveglianza post-marketing. Tuttavia, la signal detection per i vaccini va ulteriormente potenziata specialmente quando riguarda vaccini utilizzati in grandi campagne vaccinali. In queste circostanze, la disponibilità di infrastrutture che permettano di condurre la *signal detection* in tempo reale e di effettuare rapidamente analisi eventi osservati/eventi attesi si rivela particolarmente utile. Da qui la necessità di altri strumenti complementari alla signal detection come ad esempio strumenti routinari di sorveglianza attiva basate sull'utilizzo di diversi database integrati tra loro (ad esempio anagrafi vaccinali, schede di dimissioni ospedaliere, etc), riservando agli studi epidemiologici formali più lunghi e più costosi il compito di rispondere a quesiti specifici.