



## VACCINOVIGILANZA: CONFRONTO TRA LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA E L'ESPERIENZA DI GLAXOSMITHKLINE S.P.A. NEL PERIODO 2007-2012

### Post-marketing surveillance of vaccination in years 2007-2012: Italian National Pharmacovigilance Network versus GlaxoSmithKline experience

Sara Cintura, Matteo Peru

GlaxoSmithKline S.p.A., Dipartimento di Farmacovigilanza, Verona, Italia

#### Keywords

Vaccine  
National Pharmacovigilance  
Network  
Adverse Event Following  
Immunisation  
Database  
System Organ Classification

#### Abstract

**OBJECTIVE:** We have already (2006) analyzed and described the status of adverse events (AEs) reporting in Italy for GSK Pharma products, based on the reports downloaded from the National Pharmacovigilance Network (RNF - *Rete Nazionale di Farmacovigilanza*). The main purpose of the present study was to identify - if any - possible differences and peculiarities regarding vaccines AEs reporting. Therefore, we performed a quantitative and qualitative data analysis of Adverse Events Following Immunisation (AEFI) reported to the Italian Regulatory Authority (RA) and those collected by GlaxoSmithKline (GSK) Italian Pharmacovigilance Unit from January 2007 to December 2012.

**METHODS:** Data were extracted in Microsoft Excel 2010 format from Italian National Pharmacovigilance Network and from the Italian Company Safety Database using the company application *LOCALE (Local Operating Company Application For Logging Of Adverse Events)* according to routine downloading procedure. For data management and analysis, we used Microsoft Excel 2010 tools.

**RESULTS AND DISCUSSION:** GSK Italy contributed to the whole RNF for the 60.34 % in 2007, 59.48% in 2008, 46.43% in 2009, 52.96% in 2010, 75.95% in 2011; data for 2012 were not yet available. Here, we provided a strong analysis divided in three sections: RNF peculiarities, Company safety database issue and a detailed analysis of direct extra-RNF notifications.

**CONCLUSION:** This analysis showed how GSK Italy has an established PhV system based on sturdy and efficient standard operating procedures (SOPs), independently of the primary sources involved in reporting.

#### Introduzione

##### I vaccini

La definizione di vaccinazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stabilisce che "A vaccine is any preparation intended to produce immunity to a disease by

Corrispondenza: Sara Cintura  
E-mail: s.cintura@gmail.com

stimulating the production of antibodies. Vaccine include, for example, suspensions of killed or attenuated microorganisms, or products or derivatives of microorganisms. The most common method of administering vaccines is by injection, but some are given by mouth or nasal spray" [1].

La vaccinazione, intesa come pratica medica atta alla prevenzione delle malattie, nacque nel 1796. Da allora, gli aspetti attinenti alla sicurezza dei vaccini risultano essere peculiari se confrontati agli altri medicinali. Infatti, essi vengono somministrati principalmente a soggetti giovani e sani (spesso infanti) al fine di prevenire malattie [2]. La vaccinazione, oltre a proteggere il singolo individuo, mira a raggiungere l'immunità di gregge e conseguentemente riduce la mortalità e la morbilità fino a modificare l'epidemiologia delle stesse malattie infettive [3]. Il raggiungimento dell'immunità di gregge è condizionato in parte dalla copertura vaccinale ottimale e dall'altra dalla velocità di diffusione della specifica infezione [4].

In Italia, il primo vaccino obbligatorio per legge fu il vaccino antivaaioloso (legge Crespi-Pagliari del 1888). Al giorno d'oggi, le vaccinazioni obbligatorie rivolte ai neonati e agli infanti sono dirette contro la difterite, il tetano, la poliomielite, l'epatite B, mentre le vaccinazioni raccomandate sono quelle contro la pertosse, la rosolia, il morbillo, la parotite e le infezioni da *Haemophilus Influenza* (Hib) [5]. È da sottolineare il tentativo di alcune Regioni di passare dal concetto di obbligatorietà per legge a quello di vaccinazione raccomandata che si sviluppa a partire da una scelta attiva e consapevole dei genitori.

Con il trascorrere degli anni, l'offerta di vaccini disponibili nel mercato italiano è stata ampliata (e anche modificata). Ad esempio, nel Piano Nazionale delle Vaccinazioni 1998-2000 erano previste 10 vaccinazioni. Dopo il 2000, sono stati autorizzati altri nuovi vaccini (es. contro il *meningococcus*, lo *pneumococcus*, la varicella ceppo OXA e il papilloma virus, HPV – sierotipi 6, 11 e 18) [6]. L'organizzazione di tale Piano viene stabilita in ragione delle caratteristiche della malattia da prevenire e dalla eventuale necessità di eseguire richiami della vaccinazione stessa [4]. Ad ogni modo, il calendario vaccinale attuale (**Figura 1**) risulta essere raccomandato a livello nazionale, e quindi ciascuna Regione italiana può decidere quali vaccinazioni includere nel proprio calendario vaccinale a seconda della situazione epidemiologica del proprio territorio. Viste le differenze interne al nostro Paese, non stupisce che all'interno dell'Unione Europea (UE) esistano ben 20 calendari vaccinali differenti [7].

In materia di vaccini l'Unità di Farmacovigilanza italiana di GSK si occupa della gestione dei casi inerenti ai vaccini del portafoglio prodotti GSK autorizzati per il mercato italiano in accordo con le normative vigenti. Sono oltre 30 i vaccini GSK autorizzati nel mondo [8], mentre in UE, GSK Corporate dispone di 16 vaccini autorizzati [9].

Nel 2006, GSK Italia ha analizzato e descritto la situazione italiana riguardanti le notifiche degli eventi avversi (*adverse events*, AE) legati ai prodotti Pharma basandosi sui casi presenti e visibili nella Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Stimolati da un rapporto AIFA [10], abbiamo voluto identificare - ove presenti - le possibili differenze e le peculiarità riguardanti la notifica degli AE collegati ai vaccini. Abbiamo quindi eseguito un'analisi qualitativa e quantitativa dei dati afferenti ai soli eventi avversi a vaccinazione (*adverse events following immunisation*, AEFI) registrati nella RNF e ai dati raccolti dall'Unità di farmacovigilanza (FV) di GSK. L'analisi aveva come oggetto

**Figura 1**  
Calendario vaccinale italiano

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		Si	Si		Si			Si	Si		dT
IPV		Si	Si		Si			Si			
HBV	Si	Si	Si		Si						
Hib		Si	Si		Si						
MPR						Si		Si	Si		
PCV		Si	Si		Si						
MenC						Si			Si		
HPV									Si (3 dosi)		
Influenza										Si	
Varicella									Si		

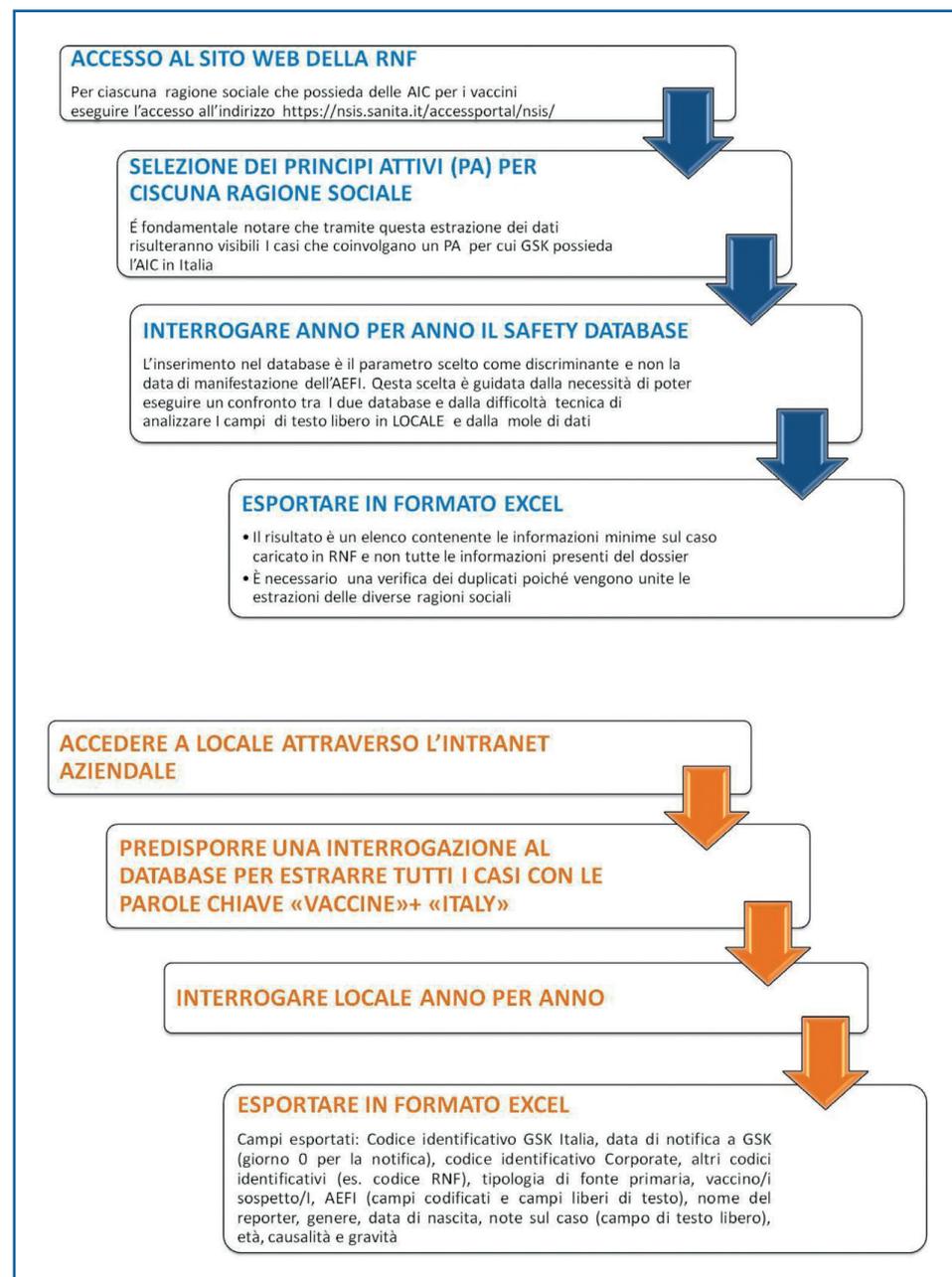
DTPa = Difterite/Tetano/Pertosse attenuato; IPV = poliomielite; HBV = Epatite di tipo B; Hib = Haemophilus Influenza; MPR = Morbillo/Parotite/Rosolia; PCV = pneumococcus; MenC = meningococcus di tipo C;

perciò un confronto tra i dati della RNF (vaccini per cui GSK possiede l'autorizzazione all'immissione in commercio, AIC) e gli AEFI registrati nel database GSK, le cui date di inserimento fossero comprese tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2012.

## Metodi

I dati da sottoporre ad analisi sono stati estratti da RNF e dal *safety database* aziendale in accordo alle procedure operative standard (SOP) vigenti nell'Unità di Farmacovigilanza di GSK. Quotidianamente, i singoli casi disponibili nella RNF e identificabili mediante un codice univoco vengono collezionati nel *safety database* aziendale e, ove possibile, vengono aggiornati. La scelta dell'arco temporale oggetto dell'analisi (2007-2012) è stato dettato dalla possibilità, a partire dal 2007, di sfruttare un *tool* informatico aziendale per interrogare e analizzare il *safety database* italiano di GSK. Per reperire i dati afferenti alla RNF è stata eseguita un'estrazione per PA per ogni ragione sociale di GSK Corporate e eseguito un controllo dei duplicati. Per reperire invece i

**Figura 2**  
Metodi di reperimento dei dati RNF (flow chart blu) e safety database GSK Italia (flow chart arancione)



dati afferenti a GSK si è provveduto a interrogare il *safety database* aziendale con una *query ad hoc*. È da notare che il numero complessivo delle segnalazioni degli AEFI è stato fornito dal servizio di FV dell'Università di Verona. Abbiamo analizzato tutti i dati ricavati sia in termini qualitativi e che in termini quantitativi con il software Microsoft Excel (versione 2010). Il processo dettagliato è mostrato nelle *flow-chart* della **Figura 2**. Gli AEFI sono stati ricondotti alla classificazione in classi di Sistema d'organo (*System Organ Classification, SOC*) di MedDRA [11], sfruttando il LLT (*Lowest Level Term*) al fine di evitare una perdita di informazione rispetto alla segnalazione originale. Per i fini di questo documento, i vaccini sospetti sono stati classificati a seconda del PA (principio attivo: antigene) e non per nome commerciale, secondo l'esempio delle pubblicazioni ufficiali di AIFA.

## Risultati e discussione

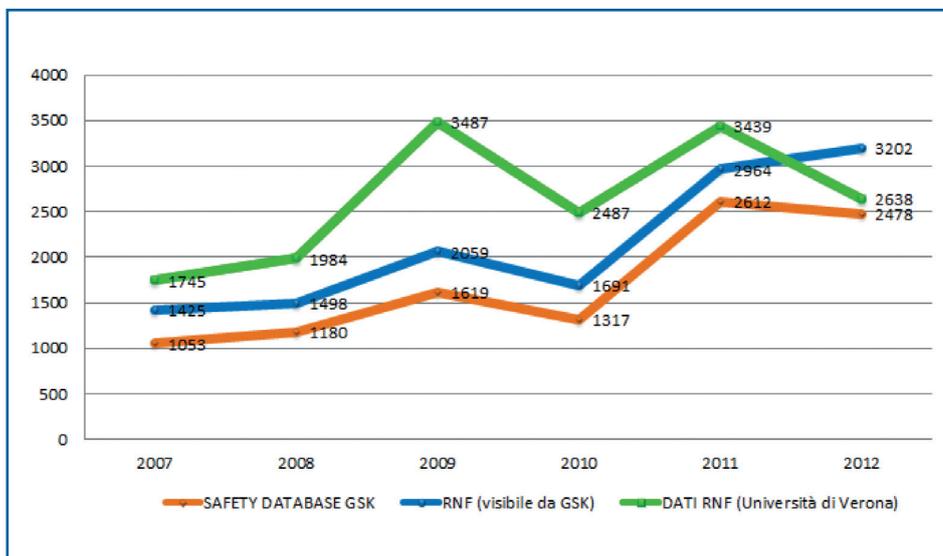
### Il contributo di GSK alla RNF nell'intervallo temporale 2007-2012

Abbiamo calcolato il numero di segnalazioni per PA per cui GSK sia titolare dell'AIC e quello delle segnalazioni presenti nel *Safety Database*. Il contributo di GSK nei confronti della RNF (dati forniti dal servizio di FV, Università di Verona) corrisponde al 60,34% nel 2007, al 59,48% nel 2008, al 46,43% nel 2009, al 52,96% nel 2010, al 75,95% nel 2011 e al 93,93% nel 2012. Gli andamenti quantitativi delle segnalazioni delle controparti RNF e GSK sono comparabili ed entrambi evidenziano due picchi del numero di segnalazione, il primo nel 2009 e il secondo nel 2011 (**Figura 3**). Il primo potrebbe essere legato all'introduzione sul mercato del vaccino anti-HPV e alle campagne vaccinali per l'influenza pandemica H1N1, mentre il secondo potrebbe essere il risultato del miglioramento complessivo dell'attività di segnalazione degli AE, il quale a sua volta ha comportato anche il raggiungimento del *gold standard*.

### Analisi del contenuto della RNF

L'estrazione per PA da RNF per ciascuna ragione sociale al netto dei duplicati ha generato un listato di 12.203 notifiche di AEFI, inserite in RNF nel periodo compreso tra gennaio 2007 e dicembre 2012. È doveroso sottolineare che questa tipologia particolare di estrazione include nel listato le notifiche di AEFI per PA (antigene) e per nome commerciale (GSK e non). Nel dettaglio, abbiamo trovato 1425 casi nel 2007, 1498 nel 2008, 2059 nel 2009, 1691 nel 2010, 2964 nel 2011 and 3202 nel 2012. La maggior parte dei casi così identificati sono stati valutati come "non gravi" e il loro numero è aumentato nel corso degli anni. Il termine "ospedalizzazione" è l'etichetta maggiormente usata nella valutazione della *seriousness*. A tal proposito è necessario sottolineare quanto questo termine risulti essere inflazionato nella RNF, ove spesso

**Figura 3**  
Numero dei casi caricati nella RNF, dei casi visibili da GSK e dei casi inseriti nel database aziendale GSK



accade che tenere un paziente sotto osservazione senza intraprendere alcuna terapia venga considerato erroneamente al pari di un ricovero (e quindi codificato sulla scheda di segnalazione). Nella nostra analisi è risultato che il 7,66% dei casi totali della RNF non ha una valutazione di *seriousness* e quindi il campo corrispondente riporta la dicitura “non disponibile” (N/A): 70 nel 2007 (4,91%), 48 nel 2008 (3,20%), 50 nel 2009 (2,43%), 41 nel 2010 (2,42%), 21 nel 2011 (0,71%) e 53 nel 2012 (1,65%). Di conseguenza, se considerassimo questi casi “N/A” come casi gravi, in accordo alla tendenza dei sistemi di Farmacovigilanza a considerare lo scenario peggiore, la proporzione dei casi gravi all’interno della RNF risulterebbe essere abbastanza stabile nel periodo in esame (15,30% nel 2007, 13,08% nel 2008, 12,82% nel 2009, 15,91% nel 2010, 8,13% nel 2011 e 11,18% nel 2012). Analizzando il campo degli esiti degli AEFI, osserviamo un andamento simile per tutto l’arco temporale di indagine. Infatti, la maggior parte degli AEFI risulta essersi risolto (“Risoluzione”, in percentuali comprese tra 65,26% e 80,60% nei diversi anni). Le altre due categorie maggiormente rappresentate sono “Miglioramento” (7,79%-15,09%) e “Non Disponibile” (0,00%-16,84%). Le categorie meno rappresentate sono “Non risolto” (1,62%-4,43%), “Risoluzione con Sequelae” (0,67%-1,18%), “Fatale” (0,06%-0,19%), e “Causa sconosciuta” (0,07%-0,14%, presente solo negli anni 2007–2008). L’etichetta “Non Correlato” (0,03%) è presente solo nell’anno 2012.

Nelle segnalazioni caricate nella RNF, i vaccini sono indicati quasi esclusivamente con il nome commerciale (98,81% nel 2007, 98,80% nel 2008, 99,13% nel 2009, 98,82% nel 2010, 99,06% nel 2011 e 98,56% nel 2012), il che rende pertanto possibile l’eventuale identificazione di un segnale collegato a un vaccino specifico e di una particolare azienda. L’estrazione per PA ha generato un listato contenente 14.253 voci di vaccini, di cui 3409 corrispondono al vaccino esavalente, 3426 al vaccino per HPV, 1638 al vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR), 1525 al vaccino trivalente, 851 al vaccino anti-epatite, 826 al vaccino contro le infezioni da HiB, 605 al vaccino difterico-tetanico, 583 al vaccino MPR-varicella (MPRV), 332 al vaccino anti-meningococco, 319 al vaccino tetravalente, 290 al vaccino anti-pneumococco, 285 al vaccino contro la varicella, 37 al vaccino contro il *rotavirus*, 23 al vaccino anti-tifoide e 22 al vaccino contro la rosolia. Abbiamo trovato che per ogni report è presente la segnalazione di un solo vaccino sospetto, dato che suggerisce che l’apposito campo “vaccino co-somministrato” venga largamente impiegato. Questa è una inferenza generata dal fatto che i due campi, “vaccino sospetto” e “vaccino co-somministrato” sono separati, il secondo dei quali non è visibile in un’estrazione per PA come quella da noi eseguita, per cui non è analizzabile.

La maggior parte degli AEFI si sono manifestati in soggetti di sesso femminile (51,16% nel 2007, 54,14% nel 2008, 64,02% nel 2009, 54,95% nel 2010, 74,43% nel 2011 e 69,11% nel 2012). Nella porzione di RNF che abbiamo analizzato (generata dall’estrazione per PA dei soli vaccini presenti nel portfolio GSK Italia) sono presenti complessivamente 24.463 AEFI (2514 nel 2007, 2865 nel 2008, 3866 nel 2009, 3197 nel 2010, 5815 nel 2011 e 6179 nel 2012). Nell’analisi degli AEFI è emerso che la maggior parte di essi ricade nella SOC “Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” (13.261 eventi registrati, 54,21%). A questa SOC appartengono LLT quali febbre, edema, gonfiore al sito di iniezione, ecc. Un’altra classe molto rappresentata è “Patologie del sistema nervoso” (3685 eventi registrati, 15,06%), nella quale ricadono termini quali mal di testa, letargia, tremori, vertigini, debolezza, ecc. La terza SOC per numerosità è “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” con 2551 eventi registrati (10,43%) e gli LLT presenti in questa sono ad esempio angioedema, esantema, rash, ecchimosi, dermatiti, ecc.

### Analisi del database GSK italiano

Nel database locale di GSK sono presenti complessivamente 10.259 casi italiani nel periodo di riferimento gennaio 2007–dicembre 2012 (1053 casi nel 2007, 1180 casi nel 2008, 1619 casi nel 2009, 1317 casi nel 2010, 2612 casi nel 2011 e 2478 casi nel 2012); i casi caricati nel database provengono principalmente dalla RNF e in maniera minore direttamente dagli Operatori Sanitari, da consumatori/pazienti e dagli informatori scientifici del farmaco (ISF). La gran parte dei casi caricati nel *safety data-*



La RNF non è l'unica fonte informativa per le segnalazioni; infatti, i medici possono chiamare direttamente l'azienda, notificando un Evento Avverso o richiedendo informazioni su un determinato prodotto. Questa fonte alternativa produce l'1,97% dei casi (202 casi) contenuti nell'intero database aziendale italiano nell'arco temporale 2007–2012 (21 nel 2007, 30 nel 2008, 36 nel 2009, 46 nel 2010, 26 nel 2011 e 43 nel 2012). Gli ISF di GSK devono notificare all'Unità di Farmacovigilanza gli eventi avversi entro 24 ore: da questa fonte sono pervenuti 9 casi nel 2007, 2 nel 2010 e 2 nel 2011. I farmacisti hanno contribuito al *safety database* aziendale con 1 caso nel 2008, 2 nel 2009 e 2 nel 2012. Le segnalazioni riportate da consumatori/pazienti sono peculiari, in quanto sono privi di una qualsiasi valutazione/conferma medica e la loro gestione è vincolata al rispetto della normativa sulla *privacy*. Da questo tipo di fonte sono pervenuti 1 caso nel 2007, 8 nel 2008, 5 nel 2009, 5 nel 2010, 4 nel 2011 e 13 nel 2012. L'azienda titolare dell'AIC deve inoltre notificare ad AIFA i casi di letteratura legati al territorio italiano; GSK Italia ha eseguito questa procedura per 4 casi nel 2007, 2 nel 2008, 1 nel 2009, 7 nel 2010, 2 nel 2011 e 14 nel 2012. Il numero complessivo dei vaccini segnalati e presenti nel *safety database* italiano di GSK è 13.120 (1174 nel 2007, 1555 nel 2008, 2134 nel 2009, 1795 nel 2010, 3207 nel 2011 e 3255 nel 2012). La maggior parte dei casi coinvolgono il vaccino esavalente e il vaccino anti-HPV. Generalmente, in ogni segnalazione vi è solo un vaccino sospetto; la media dei vaccini sospetti riportati in ogni scheda risulta essere: 1,11 nel 2007, 1,32 nel 2008, 1,32 nel 2009, 1,36 nel 2010, 1,23 nel 2011 e 1,38 nel 2012.

Complessivamente, il *safety database* italiano ha registrato, nel periodo gennaio 2007–dicembre 2012, 22.731 *item* di AEFI: 2280 nel 2007 (10,03%), 2825 nel 2008 (12,43%), 3731 nel 2009 (16,41%), 3078 nel 2010 (13,54%), 5952 nel 2011 (26,18%) e 4865 nel 2012 (21,40%). È utile osservare che, al fine delle analisi eseguite, ogni AEFI conta uno, e quindi viene svincolato dall'appartenenza a un caso specifico. In questo modo è stato possibile collocare e conteggiare ogni singolo AEFI nella SOC appropriata. In linea di massima, la maggior parte degli AEFI riportati

**Tabella 1** Distribuzione degli AEFI per SOC

SOC	N. AEFI	%
Patologie del sistema emolinfopoietico	227	1,00
Patologie cardiache	241	1,06
Patologie congenite familiari e genetiche	0	0,00
Patologie dell'orecchio e del labirinto	45	0,20
Patologie endocrine	15	0,07
Patologie dell'occhio	298	1,31
Patologie gastrointestinali	1093	4,81
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	11.534	50,74
Patologie epatobiliari	19	0,08
Disturbi del sistema immunitario	490	2,16
Infezioni e infestazioni	201	0,88
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	136	0,60
Esami diagnostici	64	0,28
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	165	0,73
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	703	3,09
Neoplasie benigne, neoplasie maligne e non specificate	6	0,03
Patologie del sistema nervoso	3252	14,31
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	9	0,04
Disturbi psichiatrici	877	3,86
Patologie renali e urinarie	32	0,14
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	53	0,23
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	507	2,23
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2340	10,29
Circostanze sociali	13	0,06
Procedure mediche e chirurgiche	10	0,04
Patologie vascolari	401	1,76

coinvolgono il sito di iniezione o producono effetti generali (es. malessere). La distribuzione in SOC degli AEFI è riportata in **Tabella 1**. Inoltre, abbiamo osservato che in media su ciascuna scheda sono segnalati più di due AEFI: 2,17 nel 2007, 2,39 nel 2008, 2,30 nel 2009, 2,34 nel 2010, 2,28 nel 2011 e 1,96 nel 2012.

#### Analisi del contributo extra-rete al database italiano GSK

All'interno del *safety database* italiano di GSK, le segnalazioni ricevute direttamente dalla azienda nel periodo in esame sono state poche. Di queste, il 2,82% (289 casi) del totale possedevano i requisiti minimi per essere notificati all'Autorità Regolatoria in accordo con quanto stabilito dal Decreto Legge 219/06.

Abbiamo valutato la qualità di questa tipologia peculiare di segnalazioni, sfruttando le così dette "informazioni minime al fine di ottenere una segnalazione valida. Da questa analisi è risultato che il 50-80% delle notifiche possiede una fonte identificabile tramite nominativo, il segnalatore è generalmente un medico, il quale contatta l'Unità *Medical Information* aziendale oppure si rivolge direttamente all'Unità di Farmacovigilanza.

La seconda fonte primaria di notifica è rappresentata dai consumatori che contattano l'Azienda telefonicamente o tramite messaggi di posta elettronica. Nel 2010 e nel 2012 sono stati registrati alcune segnalazioni ricavate sia dalla letteratura scientifica, sia da giornali non specialistici (es. quotidiani) (**Figura 5**).

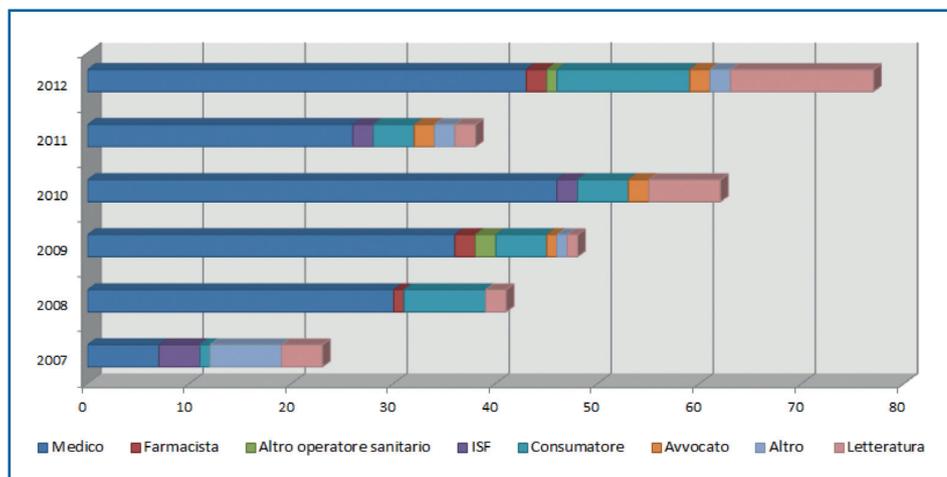
La gran parte delle segnalazioni possiede informazioni relative al soggetto che sperimenta l'AEFI (genere ed età, **Figura 6 A e C**). Il limite intrinseco alle segnalazioni ricevute da fonti diverse dalla RNF è infatti la difficoltà nel reperire i dati personali dei soggetti coinvolti (es. età, genere, ecc); ad ogni modo, la stragrande maggioranza delle segnalazioni sono a carico di soggetti di sesso femminile. La data di nascita è quasi sempre sconosciuta, così come le iniziali dei soggetti (note in meno del 30% dei casi) (**Figura 6 B e D**).

Per quanto riguarda i vaccini sospetti, il numero di lotto è quasi sempre assente in questa tipologia di fonti (**Figura 7**); questa lacuna potrebbe inficiare l'eventuale identificazione di segnali specifici riguardanti un particolare lotto. I vaccini oggetto di segnalazione da parte di queste fonti alternative sono: il vaccino esavalente, il vaccino anti-HPV; il vaccino anti-epatite (sierotipi A, B e A/B), il vaccino MPR, il vaccino anti-*HiB*, il vaccino MPRV e il vaccino anti-*pneumococcus*. Il rapporto tra il numero di vaccini segnalati e il numero delle segnalazioni è 1,17 nel 2007, 0,90 nel 2008, 1,13 nel 2009, 1,02 nel 2010, 1,08 nel 2011 e 1,22 nel 2012.

Il 41,87% dei casi ricevuti da queste fonti alternative è "grave", mentre il 58,13% è "non grave".

Da un'analisi dettagliata di questi dati risulta che queste fonti alternative hanno riportato a GSK Italia principalmente casi "non gravi" (55,02%) o con "necessità di ospedalizzazione" (17,64%), mentre tra i casi gravi le etichette maggiormente impiegate sono "altri gravi" (14,53%) e "necessità di intervento (medico)" (6,92%).

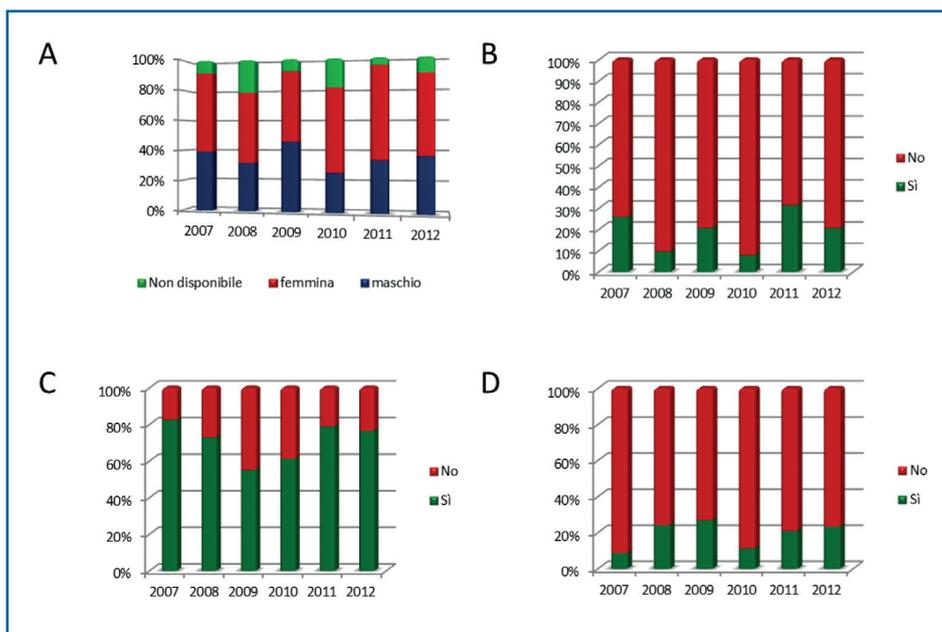
**Figura 5**  
Tipologia della fonte primaria di segnalazione



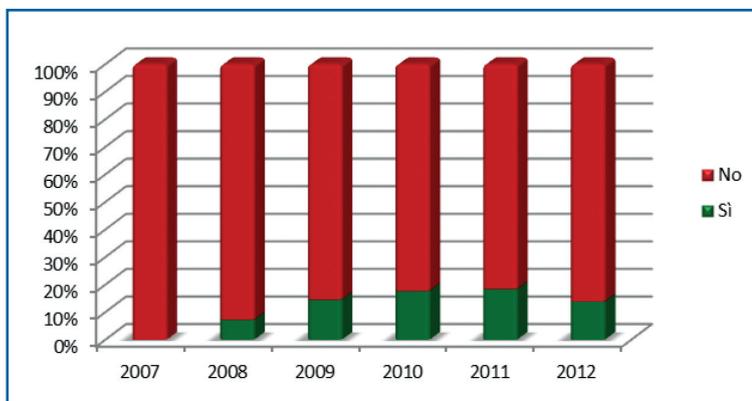
Analizzando poi l'attribuzione del nesso di causalità, abbiamo riscontrato che i più impiegati sono "sconosciuto" (44,98%), "possibile" (22,14%) e "non valutabile" (18,68%). L'aumento della presenza dell'etichetta "sconosciuto" nel 2012 può essere spiegato dal leggero ritardo con il quale l'Unità di FV a livello globale (preposta a tale attività) comunica la valutazione all'Unità di FV italiana. Le etichette che si riferiscono agli esiti registrati nelle segnalazioni dalle fonti diverse dalla RNF risultano essere "Risolto" (26,99%), "Sconosciuto" (33,91%) o "Non Applicabile" (19,03%), anche se è presente una piccola quota di "Miglioramento" (8,30%) e "Non Risolto" (6,57%). Il reperimento delle informazioni di *follow up* è difficoltoso in parte a causa della normativa della privacy (particolarmente vero per i casi riportati dai consumatori) e probabilmente anche della scarsa diffusione tra i medici di una cultura della farmacovigilanza.

Il rapporto tra il numero degli eventi segnalati e il numero totale delle segnalazioni extra-RNF è 1,48 in 2007 (34 eventi), 2,24 in 2008 (92 eventi), 1,75 in 2009 (84 eventi), 2,40 in 2010 (149 eventi), 2,42 in 2011 (92 eventi) and 2,16 in 2012 (166 eventi). Questo significa che mediamente ogni segnalazione extra-RNF notifica più di un AEFI. Il numero complessivo degli AEFI registrati nel database locale e provenienti da fonti extra-RNF è 540. La maggior parte di questi AEFI ricade nella SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", "Patologie del Sistema Nervoso", "Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

**Figura 6**  
I soggetti oggetto degli AEFI:  
A) genere; B) iniziali del soggetto; C) età; D) data di nascita



**Figura 7**  
Presenza del numero di lotto nella segnalazione ricevuta direttamente da GSK



Dopo aver esposto e commentato i risultati è utile passare in rassegna i limiti dell'analisi qui presentata. La metodologia di estrazione dei dati afferenti alla RNF di fatto crea un'approssimazione della stessa, in quanto viene limitata ai PA per cui GSK Italia possiede l'AIC. Nonostante questo possiamo escludere che questa limite falsi la nostra analisi. Questa sicurezza è spiccata per quanto riguarda gli aspetti macro analizzati. Un'altra problematica riscontrata è rappresentata dall'analisi dei campi di testo libero. Abbiamo potuto superare questo limite decidendo di gestire ed analizzare questi elementi in maniera aggregata e non come elementi singoli. Un'altra limitazione è rappresentata dalle differenze intrinseche dei due database: il listato generato dall'estrazione per PA dalla RNF contiene solo le informazioni minime e non la segnalazione completa, che invece può essere acquisita dal *safety database* aziendale italiano. Infatti, dal listato della RNF possiamo ottenere informazioni riguardanti: la gravità, il genere del soggetto che ha sperimentato l'AEFI, l'indicazione del vaccino come PA o come nome commerciale, l'esito dell'AEFI. Nel *safety database* aziendale italiano è possibile ricavare informazioni riguardanti: la gravità, l'esito degli AEFI, genere e dati personali del soggetto che ha sperimentato l'AEFI, la tipologia della fonte primaria, il nome commerciale del vaccino (compreso il numero di lotto se disponibile).

## Conclusioni

Il presente lavoro conferma che GSK Italia possiede un sistema di farmacovigilanza consolidato, basato su SOP robuste ed efficienti. Inoltre, descrive lo studio interno volto all'identificazione delle possibili lacune e/o delle principali discrepanze tra il database GSK e gli AEFI registrati nella RNF, gestita da AIFA. La nostra analisi, anche se non priva di limiti, è in grado di fornire una fotografia veritiera della segnalazione di AEFI in Italia.

All'interno di questo quadro possiamo fare un ulteriore passo provando a confrontare i due database. Se ci concentriamo sulla valutazione della gravità nel suo complesso si evidenzia che nel *safety database* di GSK-Italia la percentuale di casi valutati come gravi è superiore (0,30% nel 2007, 4,12% nel 2008, 2,62% nel 2009, 2,54% nel 2010, 1,82% nel 2011 e 2,30% nel 2012), anche se il trend della RNF viene in ogni caso rispettato. Le etichette "Fatale", "Ospedalizzazione" e "Altri Gravi" mostrano una percentuale di *item* superiore nel *safety database aziendale*, mentre le etichette "Disabilitante", "Pericolo di vita", "Anomalie generiche" e "Non Disponibile" sono invece molto frequenti nella RNF (i dati sono presentati in **Appendice, Tabelle A1 e A2**). Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che spesso nell'aziende localizzate in Italia, ma appartenenti a gruppi multinazionali, il Dipartimento di Farmacovigilanza Corporate può valutare un caso diversamente dal segnalatore primario, ovvero operando un "upgrade" sulla gravità (da non grave a grave). La classificazione degli esiti mostra che nel database GSK-Italia le etichette "Fatale", "Risolto" e "Non Disponibile" sono presenti in percentuali superiori di quelle della RNF. La situazione opposta si presenta invece per le voci "Miglioramento", "Risolto con Sequelae" e "Non Risolto" (i dati sono presentati in **Appendice, Tabelle A1 e A3**). In entrambi i database il rapporto tra il numero di vaccini notificati e il numero di segnalazioni presenti presenta un valore superiore a 1. Confrontando il rapporto tra il numero di AEFI e il numero di segnalazioni dei due database osserviamo che il valore di riferimento per la RNF risulta essere inferiore a 2 (1,78-1,96), mentre nel database GSK-Italia presenta un valore superiore a 2 (0,83-2,39). Questo dato può essere il risultato dell'applicazione di una SOP che prevede la registrazione di ogni segno/sintomo che descrive l'evento avverso e non solo l'AEFI codificato con MedDRA (codifica predisposta dall'Autorità Regolatoria locale). Possiamo concludere che il sistema GSK-Italia è efficiente nel reperire quante più informazioni possibili riguardanti gli AEFI, a prescindere dalla tipologia di fonte. È pur vero che esiste un certo grado di imprecisione intrinseca in base al segnalatore. Infatti, potrebbe non essere in grado di comunicare informazioni complete e precise dal punto di vista medico (es. notifica da consumatore/paziente) e queste possono non avere una qualche tipo di convalida da parte di un operatore sanitario, il che rende difficoltosa la corretta identificazione e definizione dell'evento AEFI.

## Appendice

**Tabella A1** Percentuali di casi nei due database RNF vs Safety database di GSK Italia

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
RNF gravi (%)	15.30	13.08	12.82	15.91	8.13	11.82
GSK Safety Database (%)	15.00	17.20	15.44	18.45	9.95	14.12

**Tabella A2** Distribuzione per gravità nei due database RNF vs Safety Database di GSK ITALIA

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>RNF</b>						
Fatale (RNF)	0,21	0,07	0,00	0,06	0,13	0,16
Disabilitante	0,14	0,13	0,10	0,41	0,24	0,22
Ospedalizzazione	8,98	7,94	8,64	11,18	6,24	7,37
Pericolo di vita	0,35	0,60	0,53	0,41	0,34	0,37
Altri gravi	0,70	1,13	1,07	1,42	0,47	1,41
N/A	4,91	3,20	2,43	2,42	0,71	1,66
Anomalie genetiche	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00
<b>Safety Database di GSK ITALIA</b>						
Fatale	0,28	0,00	0,06	0,08	0,23	0,12
Disabilitante	0,09	0,00	0,12	0,08	0,19	0,20
Ospedalizzazione	9,02	8,56	8,15	11,69	5,93	8,64
Pericolo di vita	0,28	0,42	0,37	0,30	0,19	0,28
Altri gravi	5,98	8,05	6,92	7,90	3,25	4,96
N/A	0,19	0,85	0,31	1,82	0,34	14,97
Anomalie genetiche	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

**Tabella A3** Distribuzione per esito nei due database RNF vs Safety Database di GSK ITALIA

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>RNF</b>						
Fatale	0,00	0,00	0,06	0,08	0,23	0,12
Miglioramento	3,61	13,05	9,76	9,87	5,32	7,83
Risoluzione	17,38	68,22	70,35	72,59	83,84	78,29
Risoluzione con Sequelae	0,09	0,85	0,31	0,61	0,38	0,48
Non Risolto	0,38	2,29	1,73	1,37	1,07	1,82
Tot N/A	3,99	15,59	17,79	15,49	9,15	11,46
<b>Safety Database di GSK ITALIA</b>						
Fatale	0,07	0,00	0,00	0,06	0,17	0,19
Miglioramento	13,47	15,09	14,95	13,07	7,79	10,87
Risoluzione	65,26	67,15	79,82	69,84	80,60	76,42
Risoluzione con Sequelae	0,77	0,96	0,80	1,18	0,67	0,91
Non Risolto	3,44	3,09	4,43	3,19	1,62	2,34
Tot N/A	16,98	13,72	0,00	12,66	9,14	9,28

### RINGRAZIAMENTI

Un sentito ringraziamento alla Dott.ssa Elena Artezón e alla Dott.ssa Laura Gonella (Servizio di Farmacologia - Università di Verona) per il loro aiuto nello stimare e comprendere le peculiarità della RNF. Inoltre, si ringrazia la *Pharmacovigilance Unit* di GlaxoSmithKline S.p.A. di Verona per i preziosi suggerimenti e il continuo incoraggiamento.

## Bibliografia

- [1]. <http://www.who.int/topics/vaccines/en/>
- [2]. Autret-Leca E, et al. *Pharmacovigilance des vaccins*. Archives de pédiatrie 2006; 13: 175-80.
- [3]. Stern AM, Markel H. *The history of vaccines and immunization: Familiar patterns, new challenges*. Health Affairs 2005; 24: 611-21.
- [4]. Sadanand S. Vaccination: the present and the future. Yale Journal of Biology and Medicine 2011; 84: 353-9.
- [5]. Ministero della Salute. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014*. 2012.
- [6]. Centro Nazionale di Epidemiologia - Sorveglianza e Promozione della salute. *Informazioni utili sulle vaccinazioni*. 2005.
- [7]. Le Louët H, et al. Which Pharmacovigilance for Vaccines? *Thérapie* 2007; 62: 245-247.
- [8]. <http://www.gsk.com>
- [9]. <http://www.ema.europa.eu>
- [10]. AIFA-Ufficio di Farmacovigilanza, ISS-CNESPS. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2011*. 2013.
- [11]. *MedDRA introductory Guide (version 15.1)*. 2012.