

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA SULLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Carmela Santuccio (a) Antonio Addis (b)

(a) *Ufficio Farmacovigilanza*

(b) *Ufficio Informazione e comunicazione Agenzia Italiana del Farmaco*

La sorveglianza *post-marketing* dei vaccini HPV comprende una serie di attività di Farmacovigilanza (FV) che includono, in prima istanza la raccolta e la valutazione delle segnalazioni spontanee nazionali, la valutazione dei rapporti periodici forniti dalle aziende, le attività di monitoraggio internazionali e il costante scambio di informazioni tra autorità regolatorie, e altre informazioni di sicurezza provenienti da studi specifici a volte già inclusi nei *Risk Management Plan* e dalla letteratura scientifica.

Ogni segnale viene approfondito e gestito in condivisione con gli Stati Membri dell'Unione Europea e l'EMA (*European Medicines Agency*), ogni rischio evidenziato viene affrontato fino ad arrivare all'adozione e implementazione di misure di minimizzazione del rischio stesso, inclusa l'attività di comunicazione. Spesso le valutazioni e lo scambio di informazioni superano i confini europei coinvolgendo altre autorità regolatorie extraeuropee.

In ambito nazionale le segnalazioni spontanee in Italia sono raccolte e gestite attraverso la rete nazionale di FV, che collega tra loro le strutture sanitarie, le Regioni e i centri di riferimento regionali per la FV, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e le aziende farmaceutiche titolari dei prodotti sospettati di aver causato la reazione avversa.

Le segnalazioni sono inviate dall'operatore sanitario che ha osservato la sospetta reazione avversa al responsabile di FV che, dopo aver controllato la completezza e la congruità dei dati, le inserisce in rete, informando con messaggio automatico la ditta e la regione dell'inserimento effettuato. Dopo pochi giorni le segnalazioni inserite sono automaticamente trasferite nel data base europeo di *Eudravigilance* e trimestralmente vengono inviate al database dell'OMS al centro di Uppsala.

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini HPV in Italia

Prima di presentare i dati nazionali delle reazioni avverse segnalate in associazione ai vaccini HPV, occorre fare delle premesse di carattere più generale. Nell'interpretare i dati vanno infatti tenute in considerazione sia alcune caratteristiche delle segnalazioni spontanee che alcune peculiarità della vaccinazione HPV in Italia. Per quanto riguarda le segnalazioni, in primo luogo va considerato che le reazioni avverse segnalate rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra vaccino somministrato e reazione. Dalle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni e non è possibile fare confronti conclusivi tra farmaci diversi solo sulla base delle reazioni avverse da farmaci (ADR).

Il numero di reazioni segnalate non è indicativo di un particolare profilo di tossicità in assenza di dati di esposizione, e non sempre è possibile recuperare facilmente dati aggregati relativi ai vaccini somministrati per fasce di età, per numero di dose e per regione. Inoltre nella valutazione delle reazioni bisogna tenere in considerazione patologie o situazioni cliniche con

insorgenza naturale in una delle fasce di età coinvolte dalla vaccinazione che possono rappresentare una causa alternativa al vaccino.

Esiste e non va dimenticato, il fenomeno della sottonotifica che, insieme ad un'attitudine a segnalare differente nelle diverse Regioni, influenza la distribuzione delle reazioni avverse osservate nel territorio.

Inoltre, in merito alla vaccinazione HPV va considerato che il programma di immunizzazione è iniziato nel 2008 in tempi differenti nelle diverse Regioni, con le uniche eccezioni di Valle d'Aosta e Basilicata che hanno cominciato nel 2007. Nella Tabella 1 vengono riassunte le differenze regionali in termini di inizio della campagna vaccinale (1), le coorti di nascita alle quali il vaccino è offerto gratuitamente e quelle alle quali è offerto in compartecipazione di spesa (1), vaccino offerto (dati AIFA).

Tabella 1. Avvio della campagna di vaccinazione HPV, strategia vaccinale e vaccino offerto, per regione

Regioni	Periodo inizio vaccinazione	Coorti di nascita (offerta attiva e gratuita)	Coorti di nascita (offerta in compartecipazione di spesa)	Vaccino (C=Cervarix G=Gardasil)
Piemonte	11/2008	12° e 16°	no	C
Valle d'Aosta	10/2007	12° e 16°	si	C*
Lombardia	09/2008	12°	-	G
Trento	03/2008	12°	13°-25°	G
Bolzano	09/2008	12°	≥13°	G
Veneto	03/2008	12°	14°-25°	G
Friuli VG	09/2008	12° e 15°	16°-17°	C
Liguria	03/2008	12°	13°-25°	C
Emilia R	03/2008	12°	13°-17°	C
Toscana	01/2008	12° (2008) 12° e 16° (2009)	no	C
Umbria	09/2008	12°	13°-17°	C
Marche	10/2008	12°	13°-17°	C
Lazio	04/2008	12°	13°-17°	G
Abruzzo	09/2008	12°	13°-17°	G
Molise	03/2008	12°	13°-17°	G*
Campania	06/2008	12°	no	G
Puglia	09/2008	12°	si	C
Basilicata	07/2007	12°e15°e18°e25°	13°-24°	G
Calabria	03/2008	12°	14°-25°	C
Sicilia	03/2008	12°	13°25°	G*
Sardegna	10/2008	12°	13°-17°	C

*Vaccino maggiormente usato

Come si può notare dalla Tabella 1, alcune Regioni hanno scelto il vaccino Gardasil, altre il Cervarix e altre ancora entrambi i vaccini e inoltre alcune Regioni hanno esteso l'offerta a più coorti di nascita (1). In generale le regioni con maggiore attitudine a segnalare eventi avversi a vaccino sono le stesse che hanno scelto di usare il Cervarix.

Nella Tabella 2 viene presentato limitatamente al 2008 il tasso di segnalazione di reazioni avverse per ciascuno dei due vaccini.

Tabella 2. Tasso di segnalazione di reazioni avverse nel 2008 per Regione e per vaccino

Regione	CERVARIX			GARDASIL		
	N. dosi	N. ADR	Tasso x 100,000	N. dosi	N. ADR	Tasso x 100,000
Abruzzo	47	-	-	9.607	1	10,4
Basilicata	20	-	-	43.288	7	16,2
Campania	886	-	-	57.447	12	20,9
Calabria	28.502	4	14,0	561	-	-
Emilia R	52.570	53	100,8	6.017	-	-
Friuli VG	15.912	3	18,9	479	-	-
Lazio	185	-	-	68.417	9	13,2
Liguria	26.608	9	33,8	1.732	-	-
Lombardia	825	1	121,2	48.176	4	8,3
Marche	15.577	1	6,4	624	-	-
Molise				5.518	-	-
PA Bolzano/Trento	32	-	-	8.712	2	23,0
Piemonte	28.582	2	7,0	6.012	-	-
Puglia	58.693	4	6,8	2.834	-	-
Sardegna	13.717	4	29,2	355	-	-
Sicilia	113	-	-	47.518	10	21,0
Toscana	53.448	14	26,2	5.255	-	-
Umbria	8.139	2	24,6	1.792	-	-
Valle d'Aosta	4.011	-	-	1.136	-	-
Veneto	104	-	-	75.350	28	37,2
ITALIA	307.971	97	31,5	390.830	73	18,7

Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Gardasil

Considerando anche le segnalazioni del 2009 è possibile osservare che dal 1 gennaio 2008 al 15 settembre 2009 sono state inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza 176 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione di Gardasil; oltre il 78% delle reazioni segnalate sono state definite non gravi (Tabella 3), mentre nella Tabella 4 viene riportata la distribuzione delle reazioni per gravità e per fascia di età.

Tabella 3. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno e gravità (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Anno	gravi	non gravi	non definito	totale
2008	10	60	3	73
2009	21	78	4	103

Tabella 4. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per gravità e per fascia di età (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Eventi	< 12 anni	12-17 anni	> 17 anni
gravi	9	17	5
non gravi	73	51	14
gravità non definita	4	3	0
totali	86	71	19

In relazione alla provenienza, il maggior numero di segnalazioni a Gardasil proviene dal Veneto (44 casi), seguito dalla Lombardia (37) dal Lazio (23), dalla Sicilia (21), dalla Campania (20), dalla Basilicata (15), dalla provincia autonoma di Trento e dalla Toscana con 5 segnalazioni ognuna, infine 3 casi provengono dalla provincia autonoma di Bolzano, 2 dall'Abruzzo ed 1 dal Molise.

Nel 44% dei casi sono state riportate reazioni neurologiche, nel 37% reazioni sistemiche o relative alla via di somministrazione e nel 29% cutanee; nella Tabella 5 viene presentata la distribuzione delle reazioni per classe sistemico organica (SOC); in queste prime tre classi i termini riportati con maggiore frequenza sono stati cefalea e svenimento per patologie del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la febbre per la classe delle reazioni sistemiche e via di somministrazione, e l'orticaria per le patologie della cute.

La risoluzione della reazione è stata riportata in 54 schede e il miglioramento in 24, in 4 schede la paziente non era ancora guarita e in 14 l'esito non era conosciuto al momento della segnalazione.

Tabella 5. Gardasil: numero di segnalazioni di reazioni avverse per classe sistemico organica (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Classe sistemico organica	Numero reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	77
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	65
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	51
Patologie gastrointestinali	20
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	17
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9
Patologie vascolari	9
Patologie dell'occhio	6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	6
Patologie cardiache	5
Infezioni e infestazioni	4
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4
Patologie del sistema emolinfopoietico	4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3
Disturbi psichiatrici	3
Esami diagnostici	2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino Cervarix

Per quanto riguarda il Cervarix, introdotto sul mercato più tardi rispetto al Gardasil, si è notato un incremento di casi segnalati nel 2009, una bassa percentuale di casi gravi (solo il 4%) con distribuzione di segnalazioni per età e per gravità simile a quella del Gardasil. In Tabella 6 viene riportato il numero di segnalazioni per anno e gravità e nella Tabella 7 la distribuzione delle segnalazioni per fascia di età.

Tabella 6. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per anno e gravità (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Anno	gravi	non gravi	non definito	totale
2008	7	86	4	97
2009	14	387	5	406

Tabella 7. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per gravità e per fascia di età (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Eventi	< 12 anni	12-17 anni	> 17 anni
gravi	10	11	0
non gravi	230	235	8
gravità non definita	5	4	0
totali	245	250	8

Il maggior numero di segnalazioni proviene dall'Emilia Romagna (247), seguito dalla Toscana (116) e poi dal Piemonte (48), seguono con numeri via via più ridotti altre nove regioni.

Nel 60% delle segnalazioni sono riportate reazioni sistemiche o relative alla via di somministrazione, nel 25% reazioni del sistema nervoso e nel 23% reazioni dell'apparato muscolo scheletrico; i termini riportati con maggiore frequenza nelle prime tre classi sistemiche organiche sono cefalea e capogiro per il SNC, la febbre per le reazioni sistemiche e della via di somministrazione e infine i dolori degli arti inferiori tra le reazioni muscolo scheletriche (Tabella 8).

Tabella 8. Cervarix: numero di segnalazioni di reazioni avverse per classe sistemico organica (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Classe sistemico organica	Numero reazioni avverse
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	303
Patologie del sistema nervoso	167
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	117
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	73
Patologie gastrointestinali	71
Patologie vascolari	17
Patologie dell'occhio	10
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9
Infezioni e infestazioni	7
Patologie del sistema emolinfopoietico	5
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	3
Disturbi psichiatrici	2
Patologie cardiache	2
Patologie renali e urinarie	2

La risoluzione della reazione è stata riportata in 413 schede e il miglioramento in 31, in 11 schede la paziente non era ancora guarita e in 48 l'esito non era conosciuto al momento della segnalazione.

In sintesi i dati nazionali mostrano:

1. Numerosità delle segnalazioni: maggiore per Cervarix (503) vs Gardasil (176)
2. Percentuale dei casi gravi: maggiore per Gardasil (18%) vs Cervarix (4%)
3. Differente distribuzione per classe sistemico organica delle reazioni tra i due vaccini

Tale dati vanno comunque letti tenendo conto dei differenti tempi di entrata in commercio; va considerata l'esposizione in termini di dosi somministrate e non di dosi distribuite e va ribadito che le differenze riscontrate provengono dalle segnalazioni spontanee i cui limiti non consentono di trarre conclusioni definitive di confronto.

Esempio di valutazione di reazioni avverse: Gardasil e reazioni demielinizzanti

Nonostante i limiti sopra menzionati riguardanti le segnalazioni spontanee, queste ultime hanno un'enorme importanza per evidenziare segnali di allerta. Una volta identificato il segnale deve essere approfondito e valutato e se viene poi confermato vanno adottate misure adeguate. Per l'approfondimento occorre effettuare una serie di verifiche preliminari sulla qualità del dato, sulla gravità del caso, va controllato se la reazione riportata è prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; deve essere effettuata la valutazione del nesso di causalità per i casi gravi e inattesi. Vengono ricercati casi analoghi in rete e in letteratura, si verifica l'eventuale esistenza di un cluster, si acquisiscono i dati di esposizione e se necessario si estendono le indagini sul paziente (tramite il responsabile di FV locale), sul farmaco/vaccino (tramite il responsabile di FV locale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, letteratura e Stati Membri quando necessario), sul centro vaccinale e sull'implementazione del programma vaccinale (tramite il responsabile di FV locale). Si analizzano i dati presenti nella rete ed eventualmente si richiede la consulenza di esperti. Viene redatto un rapporto di valutazione che si sottopone ai comitati consultivi nazionali e/o europei.

Per dare un esempio concreto di tale processo presentiamo qui di seguito alcuni casi di patologia demielinizzante che sono stati segnalati dopo somministrazione di Gardasil, nei primi mesi del 2009 in ragazze di età compresa tra i 14 e i 26 anni (Tabella 9).

Tabella 9. Casi di demielinizzazione dopo somministrazione di Gardasil (fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza)

Codice	Diagnosi	Età	Lotto	Anno	Regione
89029	Sclerosi multipla	23	35170	2008	Lazio
94191	Sclerosi multipla	16	35170	2008	Basilicata
94241	Demielinizzazione acuta	14	35170	2009	Basilicata
97347	Encefalomielite demielinizzante	18	35170	2009	Basilicata

Sulla base di tali segnalazioni sono state avviate indagini cliniche, epidemiologiche e controlli sui lotti utilizzati, è stata valutata la documentazione disponibile sull'argomento la letteratura scientifica, i rapporti di altre autorità e la documentazione fornita dalla ditta. È stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, completo di esperti in neurologia ed epidemiologia ed è stato redatto un rapporto per la valutazione in sede europea.

Al momento, sulla base degli approfondimenti effettuati, il segnale rilevato non è stato confermato. Nonostante ciò questo processo mostra come ogni singola segnalazione diventi importante e debba essere tenuta in considerazione per la valutazione nel tempo della sicurezza delle nuove terapie messe in commercio.

Altre attività per il monitoraggio della sicurezza

La sorveglianza *post-marketing* dei vaccini HPV è realizzata anche attraverso altri strumenti; Gardasil e Cervarix sono vaccini a registrazione centralizzata, per entrambi è stato presentato un piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan*) (2, 3) che include tra le attività di

farmacovigilanza diversi studi per indagare gli aspetti relativi alla sicurezza del vaccino e per colmare le aree per cui mancano informazioni; tali studi sono a diverso livello di avanzamento.

Il monitoraggio delle segnalazioni viene effettuato anche a livello europeo sui casi inseriti in *Eudravigilance*. Tutte queste valutazioni e approfondimenti vengono riassunti nei rapporti periodici di sicurezza insieme ad altra documentazione presentata dalle aziende e alla valutazione della letteratura scientifica.

In questo contesto, una procedura che comporta un confronto continuo tra MS/EMA e altre autorità regolatorie in materia di sicurezza insieme con la comunicazione delle informazioni disponibili agli operatori sanitari, assicura la possibilità di aggiornare in modo coerente i dati di sicurezza sui farmaci.

In sintesi i vaccini HPV non sono esenti da possibili reazioni avverse, peraltro spesso solo coincidenti temporalmente con la somministrazione del vaccino. Ogni reazione avversa viene comunque valutata e approfondita per un aggiornamento continuo del profilo di rischio. Ciò è possibile grazie ad un consolidato sistema di sorveglianza nazionale e internazionale in grado di intervenire tempestivamente su un problema segnalato.

La necessità di un continuo monitoraggio dei vaccini per l'HPV comporta lo sforzo di tutti li operatori sanitari coinvolti a mantenere alto il livello di osservazione (segnalazioni) riguardo alle possibili reazioni avverse associate.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità, Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS e Gruppo Sanità Pubblica del Coordinamento Interregionale della Prevenzione. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e stato di avanzamento dei programmi vaccinali nelle regioni italiane a fine anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/campagna-Hpv08.pdf>; ultima consultazione 05/08/2010.
2. EMA. *Gardasil®*, *European Product Assessment Report (EPAR)*, *Scientific Discussion*. 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf; ultima consultazione 19/08/2010.
3. EMA. *Cervarix®*, *European Product Assessment Report (EPAR)*, *Scientific Discussion*. 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000721/WC500024636.pdf; ultima consultazione 19/08/2010.