

Il caso del vaccino Flud: considerazioni sull'attuale sistema di farmacovigilanza

Recentemente i media nazionali hanno dato notevole risalto a una serie di decessi sospetti di persone anziane affette da pluripatologie in concomitanza della vaccinazione antinfluenzale, segnalati in alcune Regioni e trasmessi alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). La ricezione di tali casi nella RNF ha indotto l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a sospendere, come provvedimento esclusivamente cautelativo, in data 27 novembre 2014, due lotti del vaccino antinfluenzale Flud. Tale provvedimento è stato seguito da controlli di qualità sulla produzione del vaccino Flud da parte dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), su richiesta di AIFA, come pure da una rivalutazione dei casi di decesso segnalati da parte dell'European Medicines Agency (EMA), che hanno rassicurato sulla reale sicurezza del vaccino, non riscontrando alcuna evidenza di rischio, come riportato nei comunicati sinteticamente descritti di seguito.

In data 1 dicembre 2014, ISS e AIFA hanno comunicato che l'esito delle prime analisi effettuate sui vaccini antinfluenzali, appartenenti ai lotti recentemente oggetto di divieto di utilizzo da parte dell'AIFA, è stato completamente negativo¹. I risultati dei test confermano la sicurezza del vaccino antinfluenzale, escludono la presenza di endotossine e hanno mostrato che nei lotti risulta conforme l'aspetto e il contenuto in antigene del vaccino del virus dell'influenza. Inoltre, nel comunicato è stato rimarcato che l'incremento delle segnalazioni, giunte alla data del comunicato ad un totale di 19 su 8 lotti diversi, è pertanto da attribuire alla maggiore sensibilità mostrata da parte degli operatori sanitari e della popolazione generale al fenomeno, a causa dell'impatto mediatico degli eventi recentemente comunicati.

In data 3 dicembre 2014, dopo la revisione dei sospetti casi segnalati di decesso da vaccino anti-influenzale, anche il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA ha

concluso che non c'è alcuna evidenza di una relazione causale tra i casi fatali riportati e la somministrazione del Flud². È stato inoltre aggiunto che il Flud è autorizzato ed è stato utilizzato per la campagna vaccinale attuale anche in altri Paesi europei (esattamente, Austria, Germania e Spagna), oltre all'Italia in cui alla data di pubblicazione della valutazione del PRAC si sottolineava come fossero state distribuite circa 4 milioni di dosi di Flud.

Alla luce delle perplessità che hanno accompagnato tale caso è necessario fornire dei chiarimenti e delle precisazioni sul ruolo dei sistemi di farmacovigilanza che si basano prevalentemente sulla segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci e vaccini così come, più in generale, sulla comunicazione del rischio in farmacovigilanza.

Il valore della segnalazione spontanea

Tutti i farmaci e i vaccini sono approvati alla commercializzazione dalle agenzie regolatorie soltanto dopo essere stati sottoposti a rigorose valutazioni precliniche e cliniche.

Alla luce dei risaputi limiti delle sperimentazioni premarketing, soprattutto relativamente agli aspetti legati alla sicurezza, le autorità regolatorie tuttavia continuano a monitorare tutti i farmaci e vaccini anche dopo la loro autorizzazione alla commercializzazione, attraverso i sistemi di sorveglianza postmarketing, che si basano principalmente sulla segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da farmaco /vaccino. Tale monitoraggio è indispensabile poiché, quando il farmaco viene utilizzato in pratica clinica su un ampio numero di pazienti, che sono spesso più complessi e fragili rispetto a quelli sui quali è stato sperimentato in fase premarketing, possono talvolta verificarsi reazioni avverse inattese o gravi. Attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse effettuate dagli operatori sanitari e dai cittadini eventuali problemi di sicurezza, indicati in farmacovigilanza come 'segnali', possono essere individuati tempestivamente.

Un segnale di sicurezza viene definito come "un'informazione che derivi da una o più fonti

(incluse osservazioni o esperimenti) che suggerisca una nuova potenziale associazione causale, oppure un nuovo aspetto di una associazione già nota, tra un intervento (per esempio, somministrazione di un farmaco) e un evento o un insieme di eventi correlati, siano essi avversi o benefici, che sia giudicata di sufficiente probabilità per giustificare un'azione di verifica" (CIOMS, Geneva 2010).

D'altra parte, i segnali riguardanti una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco/vaccino si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano pertanto di ulteriori approfondimenti per essere valutati. In altri termini, il segnale rappresenta di per sé una ipotesi, che necessita di un'ulteriore validazione sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. La presenza di casistiche riportanti sospette reazioni avverse non attesta quindi che si tratti di rischi confermati.

Il processo di gestione di un segnale deve includere differenti step: iniziale identificazione; validazione e conferma; analisi e designazione della priorità; assessment del segnale e conseguente raccomandazione, che potrebbe riguardare differenti azioni regolatorie.

Quando un segnale di sicurezza viene individuato, i valutatori esperti di farmacovigilanza ricercano preliminarmente eventuali casi aggiuntivi nelle banche dati internazionali o dati di supporto dalla letteratura medica. Dopo aver assemblato un certo numero di casi, i valutatori dovranno esaminare l'esistenza di possibili trend, di una relazione causale, o di pattern specifici per identificare potenziali fattori di rischio. In questo contesto, particolare attenzione dovrà essere posta all'analisi dell'associazione temporale (tra l'assunzione del farmaco sospetto e la comparsa dell'evento) e la coerenza con le evidenze scientifiche disponibili. La valutazione della causalità di una associazione sospetta deve inoltre considerare per ogni singolo caso la presenza di potenziali cause alternative, quali altri farmaci concomitanti utilizzati, patologie coesistenti e la plausibilità biologica o farmacologica.

Nel caso Flud, per esempio, la concordanza temporale tra gli eventi fatali segnalati e la vaccinazione non rappresentava una condizione sufficiente per confermare l'eventuale responsabilità del vaccino antinfluenzale, perché

le segnalazioni si riferivano a pazienti anziani e affetti da gravi patologie.

In ogni caso, anche a fronte di un segnale preliminare, le agenzie regolatorie, sulla base della rilevanza per la salute pubblica e dell'urgenza del problema di sicurezza individuato, possono decidere di sospendere cautelativamente un farmaco nell'attesa di verificare il rischio e di raccogliere ulteriori evidenze. Ciò non implica necessariamente che il rischio sia confermato al termine del processo di valutazione, così come è avvenuto nel caso del Flud.

Comunicazione del rischio

Nel caso di segnali di sicurezza relativi all'uso di vaccini, il problema preminente, sulla base delle diverse esperienze degli ultimi anni, è costituito dall'impatto mediatico sull'opinione pubblica delle valutazioni effettuate in tema di sicurezza. In un contesto come quello attuale di generale diffidenza e preoccupazione, sicuramente l'aspetto di maggiore rilevanza nell'ambito delle diverse attività di farmacovigilanza è quello inerente alla fase di comunicazione del rischio al pubblico e agli operatori sanitari.

Lo sforzo futuro dovrebbe essere quindi quello di implementare un più efficace coordinamento tra le autorità regolatorie e gli operatori sanitari, soprattutto nella fase di comunicazione di eventuali problemi di sicurezza, assicurando la trasparenza e allo stesso tempo cercando di ristabilire un clima di fiducia da parte dei cittadini verso le autorità sanitarie.³

**Paola M. Cutroneo¹, Roberto Leone²,
Achille P. Caputi¹, Gianluca Trifirò¹**

¹UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G. Martino di Messina; ²Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità: Vaccino Flud: negative prime analisi ISS su lotti bloccati dall'AIFA. Comunicato stampa n. 21/2014, 1 dicembre 2014.
2. European Medicine Agency: EMA/749142/2014 - No evidence that Flud vaccine caused deaths in Italy, 3 December 2014.
3. European Medicine Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XV Safety communication.