

---

# Studi sulla valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale

---

**Stefania Spila Alegiani**

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Prevenzione della Salute  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

*Focus sulla sorveglianza integrata e la prevenzione  
dell'influenza in Italia  
Roma, 15 maggio 2015*



**Perché:** durante la campagna vaccinale 1995/96 il Ministero della Sanità ha ricevuto 133 segnalazioni di reazioni avverse a vaccinazione antinfluenzale (> atteso), la quasi totalità riferita ad uno stesso prodotto (Fluarix, sospeso gennaio-maggio 1996)

**Obiettivo:** confrontare i livelli e i profili di reattogenicità tra i diversi tipi di vaccini utilizzati in Italia nella popolazione anziana ( $\geq 65$  anni)

**Metodi:** rilevazione degli eventi registrati nelle 72 ore successive la somministrazione del vaccino antinfluenzale

**Dove:** centri vaccinali di 72 ASL (17 Regioni)

**Popolazione target:**  $\geq 65$  anni (250 pazienti x ASL)

**Raccolta dati:** questionario cartaceo, Follow-up telefonico, inserimento dati ISS

**N. Vaccinati in studio:**  $\sim 16.500$

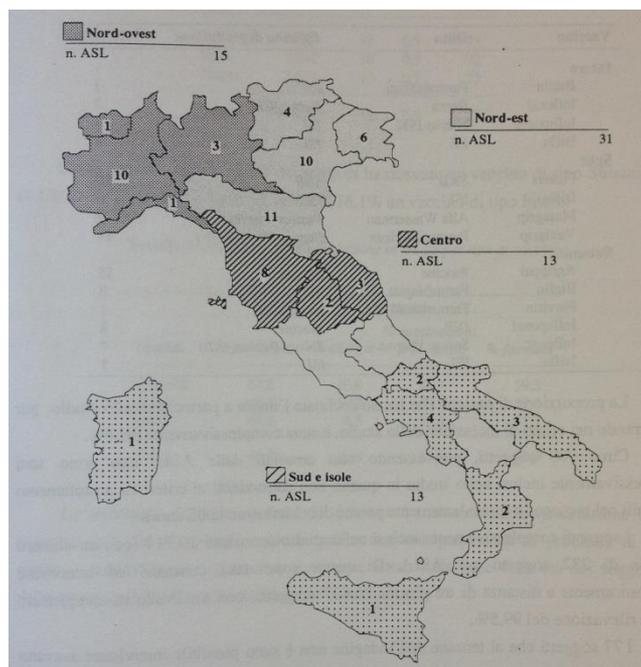


Table 1  
Vaccines and population included in the study

	Type of vaccine	No. of brand names	No. of lots	No. of LHUs
<b>Manufacturer</b>				
Biocine	Subunit	2	16	22
ISI	Subunit	2	5	7
Evans	Subunit	1	1	1
Solvay Duphar	Subunit	1	3	7
Pasteur M. MSD	Split	2	7	22
ISI	Split	1	5	7
SKB	Split	1	1	10
ISI	Whole	3	4	11
Berna	Whole	1	1	2
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>43</b>	<b>72</b>

Manufacturer	Type of vaccine	No. of participants	
		total	with any event (%)
Biocine	Subunit	3925	921 (23.5)
ISI	Subunit	1206	294 (24.4)
Evans	Subunit	249	63 (25.3)
Solvay Duphar	Subunit	1244	327 (26.3)
Pasteur M. MSD	Split	4483	1063 (23.7)
ISI	Split	858	238 (27.7)
SKB	Split	2001	653 (32.6)
ISI	Whole	2197	824 (37.5)
Berna	Whole	474	182 (38.4)
<b>Total</b>		<b>16,637</b>	<b>4565 (27.4)</b>

**27,4% dei vaccinati ha riferito almeno un evento**

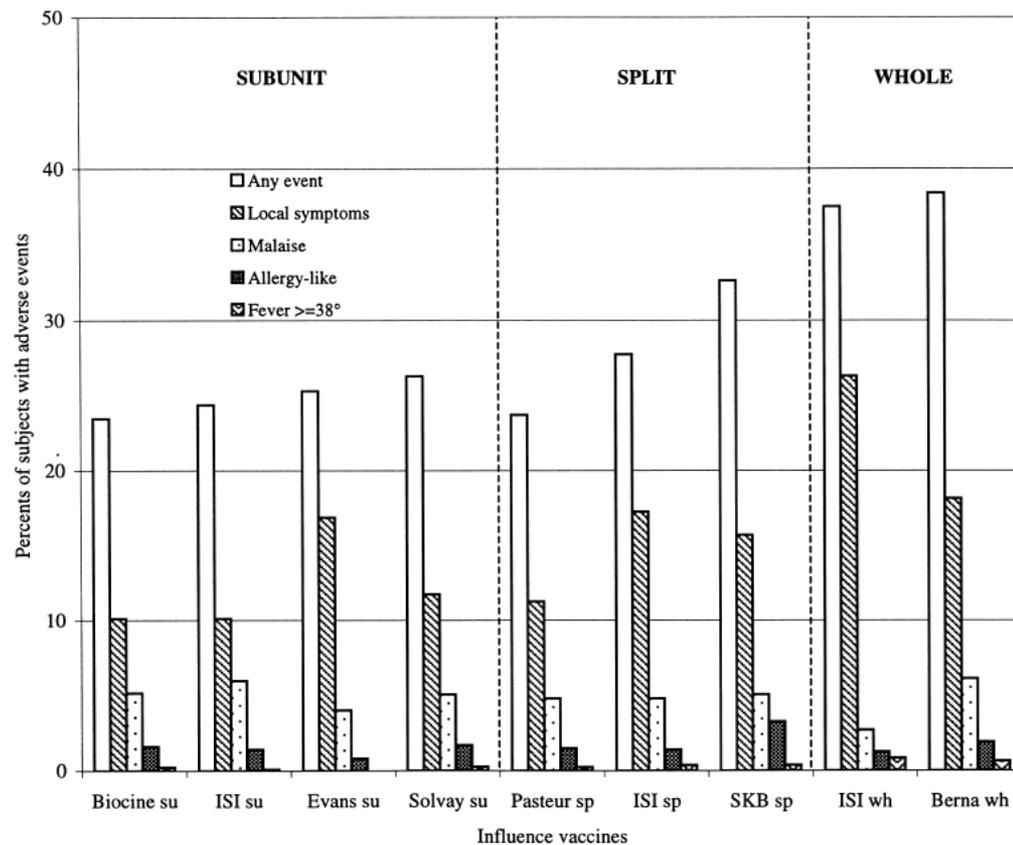


Fig. 1. Proportion of individuals experiencing adverse events by type of vaccine administered. The white area represents any event, the striped area local symptoms, the dotted area malaise, the hatched area allergy-like and the white area with the black V-shapes fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

Table 3

Estimated risk of reporting any adverse event in recipients of different vaccines. Odds ratios (OR, with 95% confidence intervals) are adjusted for age, sex, previous influenza vaccination, preexisting chronic disease and previous allergic episodes

	Adjusted OR	95% CI
<i>Vaccine groups</i>		
Biocine su (reference)	1.0	
ISI su	1.0	0.9–1.2
Evans su	1.0	0.7–1.4
Solvay Duphar su	1.2	1.0–1.3
Pasteur Merieux MSD sp	1.0	0.9–1.1
ISI sp	1.3	1.1–1.5
SKB sp	1.6	1.4–1.8
ISI wh	2.1	1.8–2.3
Berna wh	2.1	1.7–2.6
<i>Age</i>		
65–74 (reference)	1.0	
75–84	0.8	0.7–0.9
≥85	0.4	0.4–0.5
<i>Sex</i>		
Male (reference)	1.0	
Female	1.9	1.8–2.0
<i>Influenza vaccination in the previous season</i>		
No (reference)	1.0	
Yes	1.1	1.0–1.2
<i>concomitant chronic conditions</i>		
No (reference)	1.0	
Yes	1.3	1.2–1.4
<i>Previous allergic episodes</i>		
No (reference)	1.0	
Yes	1.4	1.3–1.6



ELSEVIER

Vaccine 17 (1999) 1898–1904

Vaccine

## Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA\* study

Stefania Spila-Alegiani\*, Stefania Salmaso, Maria Cristina Rota, Alberto Eugenio Tozzi, Roberto Raschetti, the Italian SVEVA group<sup>1</sup>

*Istituto Superiore di Sanità, Department of Epidemiology and Biostatistics, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy*

Received 19 August 1998; received in revised form 20 November 1998; accepted 20 November 1998

## **Punti di forza:**

- Vaccinazione antinfluenzale degli anziani c/o distretti vaccinali
- Partecipazione e collaborazione delle Asl
- Gruppo di lavoro di grandi dimensioni (Iss e referenti ASL)

## **Punti di debolezza:**

- Schede cartacee
- Inserimento dati centralizzato
- Controllo di qualità dei dati

**Perché:** studio richiesto dall'AIFA, in seguito a un aumento delle segnalazioni di episodi febbrili in bambini immunizzati contro l'influenza stagionale con uno dei vaccini in commercio nella stagione precedente (*Inflexal V*, nota informativa AIFA ottobre 2011)

**Obiettivo:** valutare la fattibilità di una sorveglianza a livello nazionale sulla reattogenicità dei vaccini antinfluenzali in uso in età pediatrica (6 mesi – 5 anni) durante la campagna di vaccinazione 2011-12

- **Disegno dello studio:** prospettico, con arruolamento durante la campagna di vaccinazione 2011-12
- **Popolazione:** bambini vaccinati di età 6 – 60 mesi
- **Periodo di studio:** ottobre 2011 – gennaio 2012
- **Follow-up:** 72 ore
- **Setting:** Servizi di vaccinazione in ASL → Genova, Chiavari, Bologna, Salerno (4 ASL, 3 Regioni)
- **Raccolta dati:** piattaforma web dedicata, inserimento dati  
Follow-up via web/telefonico

## **Vaccinazione**

informazioni generali, anamnesi, condizioni di rischio, modalità somministrazione vaccino, consenso informato

## **A distanza di 72 h**

diario vaccinale dove riportare tutti i sintomi comparsi nelle 72 ore successive la vaccinazione

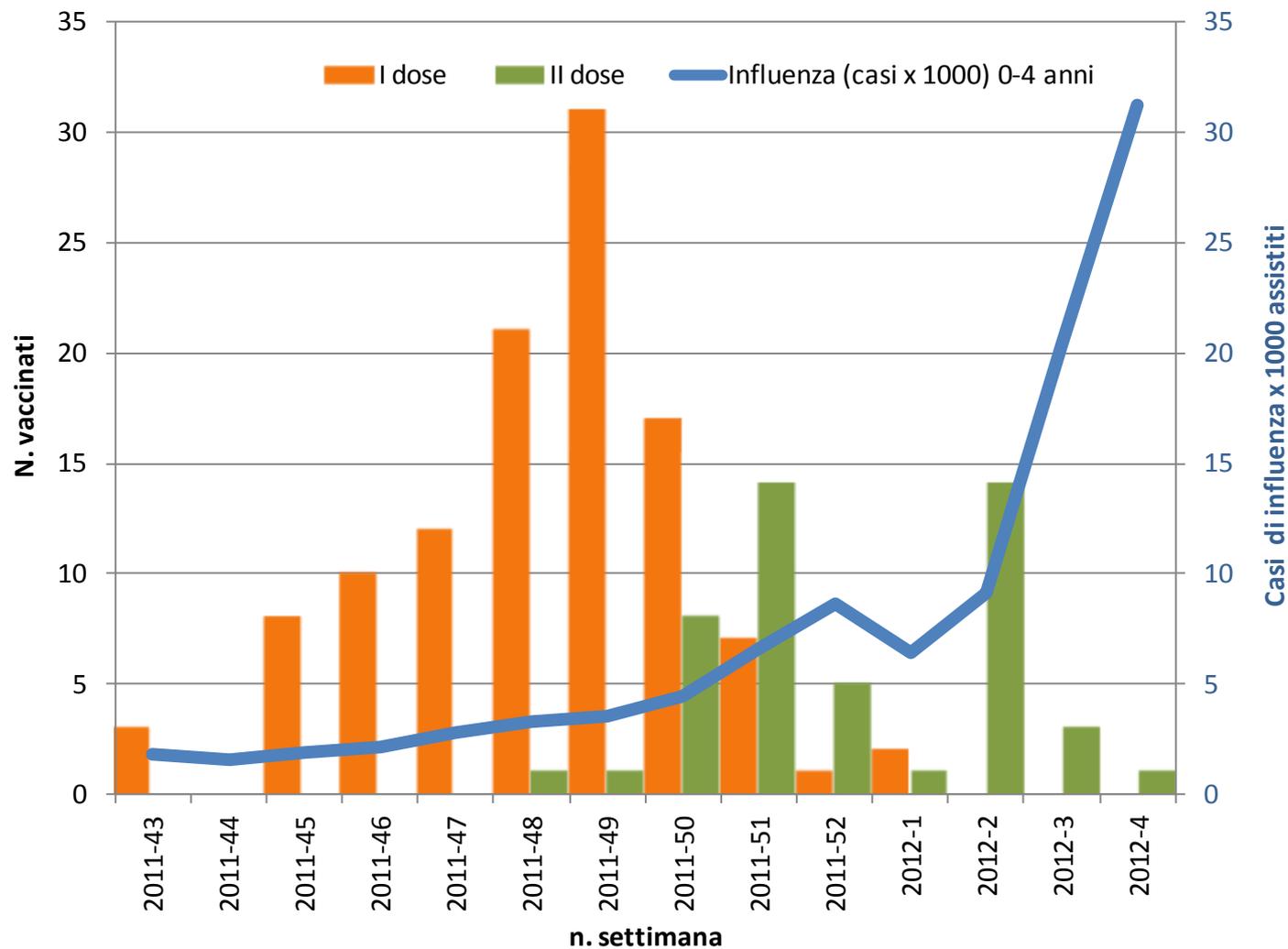
## **Due diverse modalità di raccolta del diario vaccinale**

Intervista telefonica

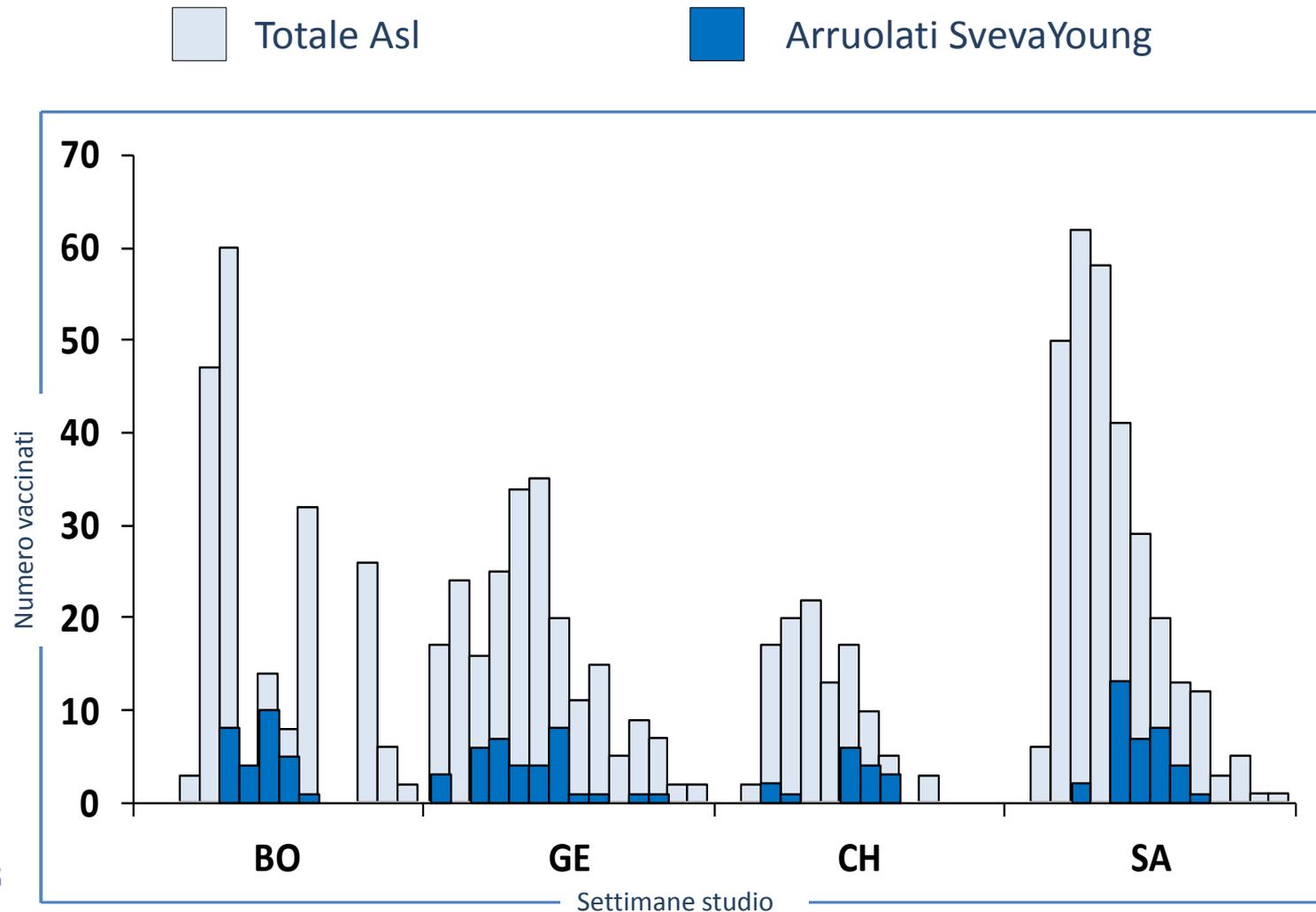
Inserimento in piattaforma direttamente dal genitore

Periodo di osservazione: 24/10/2011 – 25/01/2012

Totale bambini vaccinati in studio: 115 (età 6-60 mesi, 51 F – 64 M)



## N. Bambini vaccinati 6 mesi-5 anni nel periodo 24/10/2011 – 25/01/2012



Vaccino	Dosi somministrate		
	I	II	Totali
Fluarix	19	2	<b>21</b>
<b>Inflexal V</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
Influvac S	28	13	<b>41</b>
Isigrip zonale S	25	13	<b>38</b>
Vaxigrip bambini	35	17	<b>52</b>
<b>Tutti</b>	<b>112</b>	<b>48</b>	<b>160</b>

**Sono stati compilati 125 diari vaccinali (78%)**

**84** dopo la I dose

**41** dopo la II dose

**34%**

**82** intervista telefonica

**43** inseriti dal genitore (web)

## **Punti di forza:**

- Partecipazione e collaborazione delle Asl
- Utilizzo della piattaforma per l'inserimento dei dati
- Utilizzo di internet da parte dei genitori per l'inserimento dei dati del diario vaccinale

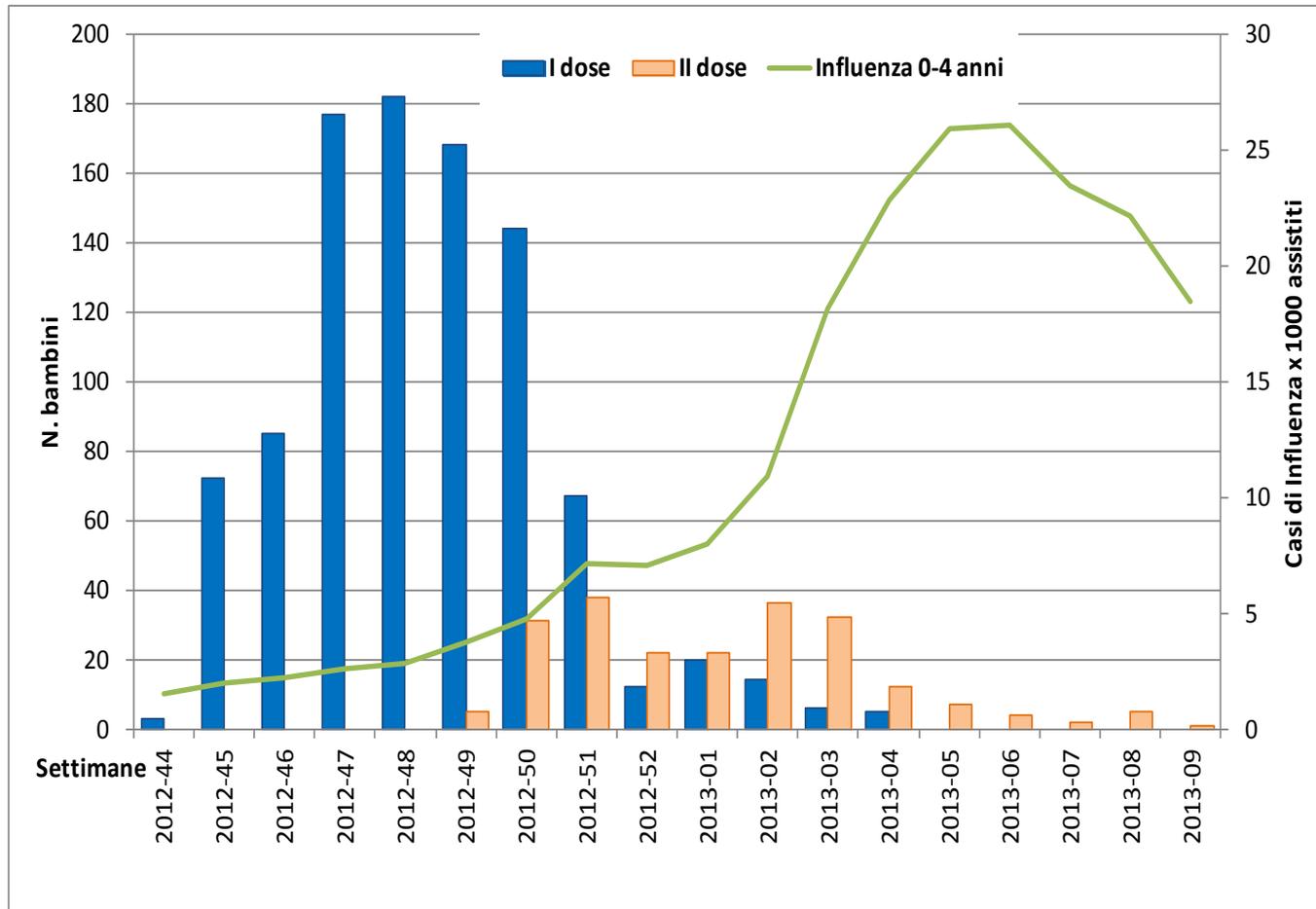
## **Punti di debolezza:**

- Inizio dello studio a campagna vaccinale iniziata (campagna vaccinale per bambini a rischio terminata) -> difficoltà di arruolamento -> numerosità

**Obiettivo:** sorveglianza a livello nazionale sulla reattogenicità dei vaccini antinfluenzali in uso in età pediatrica (6 mesi – 5 anni) durante la campagna di vaccinazione 2012-13

- **Disegno dello studio:** prospettico, con arruolamento durante la campagna di vaccinazione 2012-13
- **Popolazione:** bambini vaccinati di età 6 – 60 mesi
- **Periodo di studio:** ottobre 2012 – gennaio 2013
- **Follow-up:** 72 ore
- **Setting:** servizi di vaccinazione ASL e studi dei pediatri di libera scelta (27 ASL di 9 Regioni)
- **Raccolta dati:** piattaforma web, inserimento dati Follow-up via web/telefonico

**Periodo di osservazione: 21/10/2012 – 13/01/2013**  
**Totale bambini vaccinati in studio: 957 (età 6-60 mesi, 408 F – 503 M)**



Vaccino	Dosi somministrate		
	I	II	Totali
<b>Subunità</b>			
Agrippal	16	7	26
Influvac S	198	86	284
<b>Virosomiale</b>			
Inflexal V	2	1	3
<b>Split</b>			
Fluarix	152	42	194
Vaxigrip	589	82	671
<b>Totale</b>	<b>957</b>	<b>217</b>	<b>1.174</b>

**Sono stati compilati 1.147 diari vaccinali (98%)**

**935** dopo la I dose

**212** dopo la II dose

**3%**

**1113** intervista telefonica

**34** inseriti dal genitore (web)

	Bambini con almeno un evento	
	N.	%
<b>Vaccino</b>		
Subunità	63	29,4
Split	227	30,6
<b>Vaccinazioni precedenti</b>		
Sì	177	29,9
No	113	31,0
<b>Categorie a rischio</b>		
Sì	204	37,6
No	86	20,8
<b>Totale</b>	<b>290</b>	<b>30,3</b>

**30,3% dei vaccinati ha riferito almeno un evento**

## **Punti di forza:**

Partecipazione e collaborazione delle Asl e dei PLS

Utilizzo della piattaforma per l'inserimento dei dati

## **Punti di debolezza:**

25/10/2012 AIFA ha disposto il divieto di utilizzo dei vaccini antinfluenzali Fluad, Agrippal, Influpozzi SU e Influpozzi ad a causa di una sospetta non conformità di alcuni lotti non ancora commercializzati (divieto sospeso 9/11/2012)

approvvigionamento dei vaccini antinfluenzali

ritardo inizio campagna di vaccinazione

ridotto numero di vaccinati

Utilizzo di internet da parte dei genitori per l'inserimento dei dati del diario vaccinale

# ***Autorizzazione Vaccini antinfluenzali >2013***

***INTERIM GUIDANCE ON ENHANCED SAFETY SURVEILLANCE FOR SEASONAL INFLUENZA VACCINES IN THE EU  
EMA/PRAC/222346/2014***

**Aprile 2014:** EMA - nuove procedure per l'esecuzione di una sorveglianza attiva degli eventi indesiderati in seguito a vaccinazione

**Enhanced active surveillance (post authorisation safety studies, PASS)**

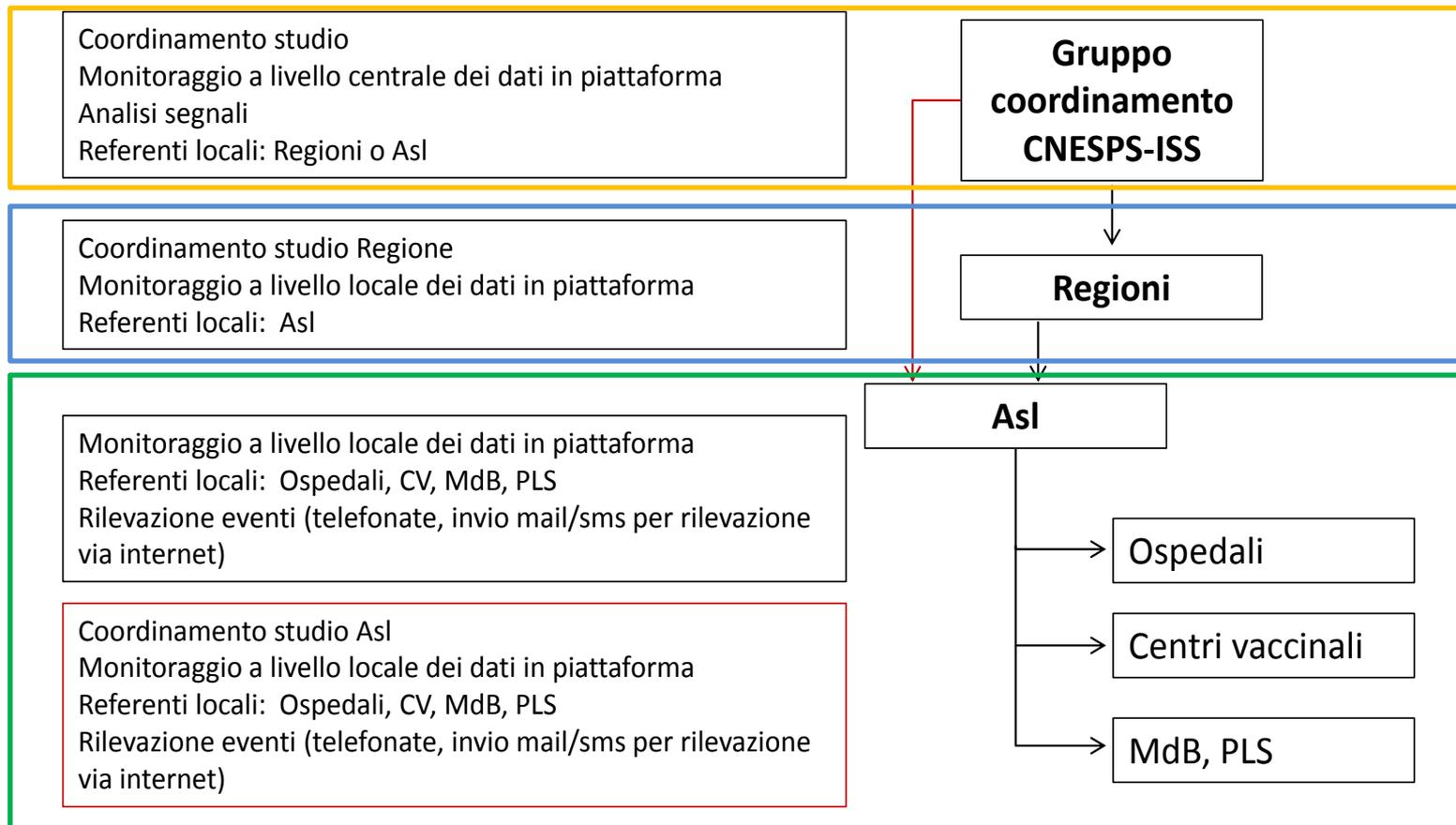
*con le relative note esplicative che evidenziano l'importanza di*  
**monitorare l'efficacia sul campo e la sicurezza dei vaccini disponibili**

## Studio per misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale in Italia (2015-2016)

- Obiettivo 1:** Stimare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali per fascia di età e per tipo di vaccino.
- Obiettivo 2:** Condurre una sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015/16.

*Finanziamento AIFA  
Approvazione CE-ISS (13/05/2015)*

- **Disegno dello studio.** Prospettico multicentrico, con arruolamento durante la campagna di vaccinazione 2015/16
- **Popolazione in studio.** Tutti i soggetti che si presenteranno per eseguire la vaccinazione antinfluenzale con età  $\geq 6$  mesi.
- **Durata dello studio.** marzo 2015 – aprile 2016
- **Follow-up.** 7-60 giorni
- **Setting.** Servizi di vaccinazione delle ASL, ospedali e studi dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta (“Centri”) di alcune Regioni italiane.
- **Vaccini in studio.** Qualsiasi vaccino anti-influenzale somministrato alla popolazione in studio nei Centri in studio
- **Raccolta dati.** Piattaforma web dedicata, inserimento dati Follow-up via web/telefonico



## ***Lo studio verrà condotto in due fasi***

### **1. Costruzione della coorte e sorveglianza attiva della reattogenicità e sicurezza**

a) Al momento della somministrazione del vaccino

- Informazione studio e richiesta CI
- Informazioni generali, anamnesi vaccinale e somministrazione vaccino
- Consegna diario vaccinale
- Consegna credenziali accesso alla piattaforma (se richieste)

b) A distanza di almeno 7 giorni dalla vaccinazione (Follow-up 7 giorni)

- Trasmissione dei dati del diario vaccinale via web (vaccinati con credenziali)
- Contatto telefonico di un operatore del Centro per la raccolta dei dati del diario vaccinale (vaccinati senza credenziali)

## 2. Follow-up degli eventi

Dopo almeno 60 giorni dalla vaccinazione sarà condotto il follow-up telefonico degli eventi severi (Follow-up 60 giorni).

