



Roma, 10 maggio 2017

Alla Procura della Repubblica presso il
Tribunale di Torino
Alla c.a. del Procuratore Aggiunto Dott.

PEC: [REDACTED]

E, p.c.
Ufficio di Farmacovigilanza
SEDE

Segreteria Tecnica Istituzionale della
Direzione Generale
SEDE

Ministero della Salute
Direzione Generale della Prevenzione
Sanitaria
PEC: [REDACTED]

OGGETTO: riscontro Vs richiesta di informazioni pervenuta via PEC in data 12.04.2017 – RGNR 5730/2015 mod. 45 e RGNR 98/2016 mod. 45.

Con riferimento alla richiesta di informazioni di cui all'oggetto, facendo seguito alla nota inviata dallo scrivente Ufficio in data 06.03.2017 – n. prot. AIFA.AG.22842 – si forniscono i seguenti elementi conoscitivi, con specifico riguardo alle segnalazioni di sospetta reazione avversa al vaccino esavalente "Infanrix Hexa", di titolarità della società GlaxoSmithKline, registrate all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) negli anni 2014, 2015 e 2016.

Come si evince dalle tabelle che seguono, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini ritenuti sospetti, dal 01.01.2014 al 31.12.2014 (ed inserite nella RNF fino al 31.12.2016 – all. 1), e quelle insorte dal 01.01.2015 al 31.12.2015 (anch'esse inserite nella RNF fino al 31.12.2016 – all. 2).

	Segnalazioni 2014			Segnalazioni 2015		
	N.	gravi	% gravi	N.	gravi	% gravi
Esavalente	1.857*	168°	9,0	992*	144°	14,3

* Infanrix Hexa: 1802 nel 2014; 983 nel 2015

° Infanrix Hexa: 165 nel 2014; 141 nel 2015

Si precisa che per l'anno 2014, 1802 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 55 segnalazioni (di cui 3 qualificate come "gravi") non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.

Per l'anno 2015, invece, 983 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui 3 qualificate come gravi) non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.

Nella tabella seguente, invece, sono indicate le percentuali di manifestazione delle diverse patologie – secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) – riscontrate a seguito della somministrazione del vaccino. Si evidenzia che, in questo caso, la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse.

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (Classe Sistemico Organica)

SOC	% 2014	% 2015
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	84,0	81,9
Patologie del sistema nervoso	16,0	15,9
Disturbi psichiatrici	29,2	14,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10,2	13,3
Patologie gastrointestinali	4,4	6,2
Patologie vascolari	2,5	4,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2,9	3,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,6	1,9
Infezioni ed infestazioni	0,9	1,7
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	1,4	1,5
Patologie dell'occhio	1,0	1,3
Patologie cardiache	0,7	1,2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,3	0,8
Esami diagnostici	0,1	0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,1	0,5

Disturbi del sistema immunitario	-	0,2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	0,1
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	-	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	-	0,1
Patologie renali e urinarie	-	0,1
Patologie epatobiliari	0,1	-

Quanto al 2016, infine, sono state prese in esame le segnalazioni insorte e correlate a vaccini ritenuti sospetti dal 01.01.2016 al 31.12.2016 (ed inserite nella RNF fino al 31.03.2017 – all. 3).

	Segnalazioni 2016		
	N.	gravi	% gravi
Esavalente	702*	142°	20,2

* Infanrix Hexa 693

° Infanrix Hexa 142

Per l'anno 2016, 693 segnalazioni sono state inserite indicando il nome commerciale di "Infanrix Hexa"; per le restanti 9 segnalazioni (di cui nessuna grave) non è stato riportato né il nome commerciale del farmaco né il nome della ditta in quanto la segnalazione è stata fatta indicando il principio attivo.

Nella tabella seguente sono state indicate le percentuali di manifestazione delle diverse patologie – secondo la loro Classe Sistemico Organica (SOC) – riscontrate a seguito della somministrazione del vaccino. Anche in questo caso la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni e, pertanto, la somma è superiore a 100% in quanto una singola segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse.

Distribuzione delle segnalazioni per SOC

SOC	% 2016
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	80,8
Patologie del sistema nervoso	17,2

Disturbi psichiatrici	15,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13,4
Patologie gastrointestinali	9,8
Patologie vascolari	5,9
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	4,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	4,2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,7
Patologie cardiache	1,3
Infezioni ed infestazioni	1,3
Patologie dell'occhio	1,0
Esami diagnostici	0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,3
Problemi di prodotto	0,1

Nel corso del 2016 è stata osservata una maggiore percentuale di reazioni gravi (20,5% vs 14.3% e 9.2%). Tale dato deve essere interpretato con la diminuzione delle segnalazioni non gravi e conseguente incremento relativo di quelle gravi sul totale delle segnalazioni.

Nel triennio in esame la classe sistemico organica (SOC) più rappresentata è "*patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*". Nel 2014 c'è una maggiore percentuale (29.2%) rispetto al 2015 e 2016 per la SOC "*disturbi psichiatrici*", che comprende la reazione "*agitazione*", più segnalata nel 2014.

Nel 2014 le reazioni più frequenti sono state: piressia (55.9%), agitazione (17.2%), eritema e gonfiore in sede di vaccinazione (13.9%).

Nel 2015 le reazioni più frequenti sono state: piressia (56.8%), iperpiressia (12.9%) e pianto (8.7%).

Nel 2016 le reazioni più frequenti sono state: piressia (51.5%), iperpiressia (16.7%) e pianto (12.1%).

Si segnala, infine, che nel periodo in esame si sono verificate 5 reazioni gravi che hanno determinato il decesso del paziente. Di seguito si fornisce il dettaglio degli eventi avversi, con allegazione delle relative schede di segnalazione ([all.4](#)).

Nel 2014 si sono registrati due decessi:

1. Regione Piemonte, segnalazione n. 242813, *Infanrix Hexa* e *Prevenar 13*.

Morte improvvisa di neonato nato pre-termine (30 settimane), vaccinato all'età di 9 settimane, per sospetta SIDS il giorno della vaccinazione. Nella scheda di decesso allegata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza viene indicata come sospetta causa di morte l'enterite emorragica.

2. Regione Lombardia, segnalazione n. 364485, *Infanrix Hexa*, *Prevenar 13*.

La segnalazione è stata ricevuta solo nel 2016. La morte della paziente, avvenuta in ospedale, non è stata ritenuta correlata alla vaccinazione e la segnalazione proviene dalla ditta. La neonata era nata prematura ed era stata vaccinata a 10 settimane di vita.

Nel 2015 si è registrato un decesso nella Regione Sicilia (segnalazione n. 316541: *Infanrix Hexa*, *Prevenar 13*, *Rotarix*), con le seguenti reazioni indicate: arresto cardiaco, dispnea, frequenza cardiaca aumentata, pallore, estremità fredde. Neonato con stenosi aortica congenita e sequestro polmonare con ipertrofia e sovraccarico ventricolare sinistro, nato pre-termine di 33,4 settimane, vaccinato all'età di 10 settimane. La difficoltà respiratoria, ingravescente è comparsa dopo nove giorni dalla vaccinazione. Il segnalatore ha indicato causa del decesso non dovuto al farmaco.

Nel 2016 sono stati registrati due decessi:

1. Regione Piemonte, segnalazione n. 360836, *Infanrix Hexa*, *Prevenar 13*, *Rotarix*.

Il decesso della neonata, nata di 34 settimane e vaccinata all'età di 11 settimane, si è verificato dopo venti ore dalla vaccinazione per morte improvvisa. Sono stati effettuati controlli dei lotti e sono state richieste informazioni supplementari alle ditte, con effettuazione di analisi delle reazioni avverse stratificate per lotto, all'esito delle quali non sono emerse disproportioni. E' stato richiesto, e più volte sollecitato, l'esito dell'autopsia, ma ancora non risulta disponibile.

2. Regione Basilicata, segnalazione n. 376237, *Infanrix Hexa*, *Prevenar 13* e *Rotarix*.

Il paziente è deceduto a causa di arresto cardiorespiratorio e *distress* respiratorio avvenuto tre giorni dopo la vaccinazione. Sono state richieste alle ditte le analisi delle reazioni avverse differenziate per lotto ed esito.

Si evidenzia che la SIDS (o sindrome della morte improvvisa del lattante), è una delle più frequenti cause di morte nel primo anno di vita con un'incidenza stimata di circa un caso ogni 700/1000 bambini nati vivi. Diversi studi condotti negli anni scorsi hanno dimostrato che non esiste alcuna relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS e che l'incidenza

della SIDS è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione¹. Il fatto che una SIDS si possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di causa-effetto.

Su questo tema, negli anni scorsi, sono stati pubblicati due ampi studi condotti rispettivamente in Italia (lo studio *Hera*) e in Germania (lo studio *Token*). Lo studio *Hera* ha valutato il rischio di morte improvvisa dopo la vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004 (circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini somministrati e l'insorgenza di morti improvvise².

Inoltre, in riferimento alla vaccinazione dei neonati prematuri, una recente nota della Società Italiana di Neonatologia³ ha ribadito che le linee guida sull'immunizzazione attiva raccomandano che i bambini nati prematuri, indipendentemente dal peso alla nascita, siano vaccinati alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine, ossia a partire dal compimento del 60° giorno di vita, rispettando così le norme procedurali valide per i neonati a termine.

I neonati pre-termine clinicamente stabili, anche se in corso di degenza, devono essere vaccinati al compimento del 60° giorno di vita e quindi in base alla loro età cronologica e non in base all'età corretta.

La non disponibilità dei reperti autoptici, nella maggior parte dei casi, è legata alla presenza di indagini da parte della magistratura.

Si rappresenta, infine, che i dati relativi al numero di domande presentate ai sensi della Legge n. 210/1992 non sono noti alla scrivente Agenzia essendo di diretta competenza del Ministero della salute, destinatario della Vs. prima comunicazione del 02.01.2017.

Si resta a disposizione di codesta Autorità giudiziaria per gli eventuali ulteriori chiarimenti che si reputassero necessari per le indagini.

Il Dirigente



¹ Fleming 2001; Hoffmann 1987; Mitchell 1995.

² Traversa 2011.

³ <https://www.sip.it/wp-content/uploads/2016/03/Chiarimenti-su-vaccino-esavalente-e-prematuri-1.pdf>

Allegati:

1. elenco segnalazioni anno 2014;
2. elenco segnalazioni anno 2015;
3. elenco segnalazioni anno 2016;
4. Schede segnalazione decessi 2014-2016.