



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**PIANO NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA
PER IL MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA DEI
VACCINI PANDEMICI E DEGLI ANTIVIRALI IN
CORSO DI PANDEMIA INFLUENZALE**

9 settembre 2009

Il presente piano è soggetto a revisione in funzione delle riunioni del Pharmacovigilance Working Party e del CHMP dell'EMEA in cui possono essere assunte importanti decisioni con un impatto sul presente piano.

Inoltre ulteriori cambiamenti potrebbero rendersi necessari quando saranno state definitivamente stabilite le modalità di vaccinazione e di distribuzione dei farmaci antivirali.

INDICE

INTRODUZIONE

1. VACCINI PANDEMICI

1.1 SEGNALAZIONE SPONTANEA

1.2 RAPPORTI PERIODICI DI SICUREZZA (PSUR) SEMPLIFICATI

1.3 RILEVAZIONE DEI SEGNALI

1.4 ATTIVITA' SUPPLEMENTARI

1.5 FORMAZIONE

2.ANTIVIRALI

2.1 SEGNALAZIONE SPONTANEA

2.2 PANDEMIC SAFETY REPORTS (PSR)

2.3 RILEVAZIONE DEI SEGNALI

2.4 ATTIVITA' SUPPLEMENTARI

2.5 FORMAZIONE

3. PARTICOLARI GRUPPI DI POPOLAZIONE

3.1 POPOLAZIONI PEDIATRICHE

3.2 DONNE IN GRAVIDANZA

- Riferimenti bibliografici
- Modello di scheda di segnalazione di reazione avversa a vaccino pandemico
- Tabella di Sintesi del Piano nazionale di farmacovigilanza

INTRODUZIONE

L'obiettivo generale del Piano Pandemico Nazionale¹ in fase 6 è di “rendere minimo l'impatto della pandemia”. Il periodo pandemico (Fase 6) è caratterizzato da una aumentata e prolungata trasmissione nella popolazione e le azioni da intraprendere vanno modulate in relazione ai diversi livelli. Al livello 1 della Fase 6, definito dalla presenza di casi nella nazione o dalla presenza di intensi collegamenti o scambi commerciali con Paesi dove la pandemia è in atto, diventano obbligatori la prevenzione e il contenimento della pandemia. Per la realizzazione di tali misure sono necessari interventi di sanità pubblica e azioni che mirano alla minimizzazione di morbosità e mortalità attraverso l'uso razionale dei farmaci disponibili, quali vaccini e antivirali. In entrambi i casi sono previsti la raccolta dei dati di farmacovigilanza e il monitoraggio degli eventi avversi al fine di valutare e gestire il più rapidamente possibile le informazioni di sicurezza che si renderanno disponibili nel tempo.

Per far fronte a queste esigenze l'Agenzia Italiana del Farmaco, che in base al Decreto legislativo 219/2006², gestisce il sistema nazionale di farmacovigilanza, in considerazione delle raccomandazioni europee sull'argomento, ha predisposto un **Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale (Piano Nazionale di FV)**. Esso presuppone una stretta integrazione tra strutture di prevenzione e strutture di farmacovigilanza e richiede la partecipazione di vari operatori che, con differenti ruoli e responsabilità, dovranno essere adeguatamente formati e costantemente informati.

Anche per il Piano Nazionale di FV vale il principio ispiratore del Piano Pandemico Nazionale: *“l'assunto che emergenze globali richiedono risposte coordinate e globali, dove il momento di pianificazione deve essere condiviso dai responsabili delle decisioni ed il momento dell'azione deve essere conosciuto prima del verificarsi dell'evento in modo che ognuno sia in grado di “giocare” il suo ruolo e le sue responsabilità.*”

La realizzazione del Piano Nazionale FV deve avvenire in tempi molto rapidi e prima dell'eventuale inizio della vaccinazione, considerando la ristrettezza del tempo a disposizione per vaccinare contemporaneamente un gran numero di persone e le problematiche di salute pubblica da affrontare. Infine è utile sottolineare che il Piano è stato predisposto alla luce delle conoscenze attuali e che sarà aggiornato qualora dovessero emergere nuove esigenze a livello nazionale e/o internazionale.

1.VACCINI PANDEMICI

Il vaccino contro il virus H1N1 al momento non è ancora disponibile. Il virus è stato isolato e sequenziato e ci sono tutte le condizioni per produrre un vaccino, che potrebbe essere pronto entro breve tempo. L'EMA ha pubblicato diverse linee guida regolatorie sullo sviluppo del vaccino pandemico^(3,4,5,6,7) e recentemente ha aggiornato le raccomandazioni del Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP)⁸ necessarie alla predisposizione del Piano di Farmacovigilanza, quale parte integrante del Piano di gestione dei rischi (Risk Management Plan, RMP), che le aziende devono presentare con la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino. La necessità della presentazione del RMP deriva dal fatto che **non sarà possibile avere dati esaustivi di efficacia e di sicurezza all'atto dell'autorizzazione**; le ditte quindi, al momento dell'utilizzo sul campo del vaccino pandemico, devono avviare protocolli di monitoraggio per la sorveglianza dell'immunogenicità, dell'effectiveness e della sicurezza.

Le su menzionate raccomandazioni del CHMP, la cui revisione è stata adottata il 25 giugno 2009⁸ prevedono in sintesi:

- attività specifiche svolte durante la pandemia indirizzate alla segnalazione, alla raccolta e alla valutazione di sospette reazioni avverse;
- semplificazione del formato e dei contenuti del Periodic Safety Updated Report (PSUR);
- attività specifiche per la generazione del segnale di allerta;
- studi di sicurezza post-marketing (Post Authorization Safety Study -PASS).

Il CHMP inoltre raccomanda che vengano svolte le seguenti attività:

- la rilevazione dei casi di sindrome di Guillain-Barrè;
- il monitoraggio dei soggetti immunocompromessi esposti al vaccino;
- il monitoraggio delle donne in gravidanza esposte al vaccino;
- la valutazione dell'*effectiveness* del vaccino.

Relativamente alle segnalazioni di sospette reazioni avverse, il CHMP raccomanda alle Aziende e alle Autorità di facilitare la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse e a tal riguardo ha previsto l'uso di una scheda di segnalazione semplificata. Particolare attenzione deve essere rivolta alle reazioni avverse gravi o fatali, alle reazioni avverse gravi e inattese e agli eventi avversi di particolare interesse. Devono essere inoltre utilizzate definizioni standard dei casi individuati, secondo la Brighton Collaboration⁹, la terminologia MedDRA¹⁰ e, per i fallimenti vaccinali, la terminologia del CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance¹¹.

La valutazione dell'associazione tra le reazioni gravi osservate e i nuovi vaccini H1N1 2009 (sia singolarmente per ogni vaccino, che complessivamente) deve essere effettuata tramite l'analisi Observed-to-Expected; è quindi **necessario avere a disposizione dati affidabili di esposizione ai vaccini ed i casi attesi**. Inoltre è di cruciale importanza avere il prima possibile dati di base sull'incidenza degli eventi attesi, prima della commercializzazione dei vaccini. Le Aziende farmaceutiche sono tenute a collaborare in merito a questo aspetto con le Autorità regolatorie dei Paesi in cui il loro vaccino sarà commercializzato.

Le attività di monitoraggio ovviamente non sono limitate alle aziende, in quanto le strategie di farmacovigilanza prevedono una attività di continua sorveglianza da parte delle autorità regolatorie sia per quanto riguarda la rilevazione delle reazioni avverse che la valutazione degli PSUR.

Trattandosi di prodotti a registrazione centralizzata molte attività sono coordinate dall'EMA con procedure definite e tempi di valutazione ristretti; inoltre le strategie di farmacovigilanza, inclusi gli aspetti di comunicazione dei rischi, vengono continuamente aggiornate alla luce delle nuove informazioni provenienti da diversi gruppi di lavoro dell'EMA.

Per quanto riguarda la sorveglianza sulla sicurezza dei vaccini pandemici sul territorio nazionale è fondamentale la collaborazione ed il coordinamento delle iniziative tra le istituzioni coinvolte, in particolare quelle competenti in materia di farmacovigilanza e di prevenzione. Si ritiene indispensabile che venga **garantito il flusso bidirezionale di informazioni** (sicurezza ed esposizioni) e che venga predisposto ed implementato un intervento formativo sugli operatori sanitari di prevenzione e FV, oltre che sui medici di medicina generale (MMG) e sui pediatri di libera scelta (PLS).

1.1. SEGNALAZIONE SPONTANEA

In Italia le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono inviate ai Responsabili di FV delle strutture sanitarie di competenza che provvedono all'inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza (RNFV) cui segue un messaggio automatico di notifica indirizzato all'azienda

titolare del farmaco/vaccino. Le segnalazioni vengono poi trasferite nel database Europeo di Eudravigilance.

Per ottenere rapidamente le informazioni di sicurezza durante l'utilizzazione dei vaccini pandemici è necessario adottare soluzioni semplificate ed affidabili, che garantiscano anche **la precisa distinzione tra le reazioni avverse osservate per i vaccini stagionali e quelle osservate con i vaccini pandemici**, nel caso in cui le due campagne vaccinali siano contemporanee. A questo fine è stata prevista e realizzata, già da tempo, una modifica alle funzionalità della rete nazionale di farmacovigilanza con rimozione di alcuni vincoli in modo da consentire l'acquisizione, in fase pandemica, di informazioni anche parziali sui casi osservati. La modifica sarà resa operativa in corrispondenza dell'inizio della vaccinazione contro la pandemia.

La segnalazione spontanea deve essere incoraggiata e facilitata. Occorre richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulla necessità di segnalare, in particolare, tutti gli eventi gravi e ad esito fatale, tutti i gravi inattesi e tutti gli eventi ritenuti di particolare interesse (neuriti, convulsioni, anafilassi, encefaliti, vasculiti, sindrome Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti e fallimenti vaccinali).

Per facilitare la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse, l'AIFA riserverà sul proprio sito web uno spazio dedicato alla sicurezza dei vaccini pandemici nel quale sarà inclusa la scheda precompilata dei vaccini pandemici (allegato 1) che saranno disponibili in Italia. Il segnalatore potrà compilare la scheda anche on line ed inviarla al responsabile di FV della ASL di competenza. L'area del sito web AIFA dedicata alla pandemia avrà dei link con i siti delle altre istituzioni interessate

Nella sezione del sito web dell'AIFA dedicata ai vaccini pandemici saranno inoltre a disposizione:

- le definizioni di caso (Brighton Collaboration) relativamente agli eventi di interesse già disponibili (anafilassi, sindrome di Guillain Barré, encefalite, ecc), con successivi aggiornamenti;
- un report periodico sulle segnalazioni di reazioni avverse ricevute, con nota di commento di interpretazione dei dati;
- gli stampati autorizzati per ciascun vaccino (direttamente o tramite link);
- gli aggiornamenti continui sulla sicurezza e sulla *effectiveness* dei vaccini, derivanti dal monitoraggio nazionale ed internazionale.

Per la valutazione delle segnalazioni è fondamentale il coordinamento con le strutture locali della prevenzione, sia per l'acquisizione di elementi sul caso di reazione avversa segnalato, non sempre disponibili al segnalatore e/o al responsabile di farmacovigilanza (ad esempio il numero del lotto di vaccino utilizzato), sia per avere informazioni costantemente aggiornate sui dati di esposizione.

Una importante azione formativa sarà svolta sia sugli operatori sanitari (potenziali segnalatori) che sui responsabili di farmacovigilanza prima dell'inizio della vaccinazione (capitolo 2.5 Formazione). Le maggiori criticità al riguardo sono legate da un lato al fatto che ancora non si conoscono in dettaglio le modalità di esecuzione della vaccinazione stessa e dall'altro alla necessità di un fattivo coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale. Insieme alla formazione, questo elemento è fondamentale per la gestione delle reazioni avverse segnalate, le strutture di prevenzione regionale devono assicurare la pronta disponibilità delle informazioni inerenti la vaccinazione, devono fornire almeno settimanalmente i dati sul numero di soggetti vaccinati per fascia di età e per dose (sia per la settimana di riferimento che per dato cumulativo). A livello locale di prevenzione deve essere garantito un costante scambio di informazione con il Responsabile di farmacovigilanza della ASL di appartenenza.

I Responsabili di FV locale a loro volta devono informare il centro vaccinale ogni volta che ricevono una segnalazione di ADRs da altra struttura, devono acquisire gli elementi mancanti sulla segnalazione da inserire nel data base e devono fornire l'informazione di ritorno ai segnalatori.

Devono infine trasferire alla prevenzione ogni eventuale aggiornamento di sicurezza ricevuto attraverso la rete.

Di seguito si riporta (tabella 1) una sintesi delle attività relative all’incoraggiamento, facilitazione e gestione della segnalazione spontanea, e la distribuzione per ruoli:

Tabella 1. Sintesi delle attività ai vari livelli

Ruolo AIFA	Ruolo Regioni	Ruolo locale	Ruolo Centri regionali
Predisporre la scheda di segnalazione Dedicare una sezione sul sito web Sbloccare i vincoli di rete Allertare i responsabili di FV su ogni nuova informazione e azione attraverso la posta di rete Assicurare la continuità delle attività Valutare le segnalazioni Inviare le schede di segnalazione in EV Elaborare report settimanali su ADRs (pubblicazione sul sito web)	Assicurare il coordinamento regionale tra FV e Prevenzione Assicurare la continuità delle attività regionali e dei centri regionali per la FV (ove presenti)	Assicurare il coordinamento locale tra FV e prevenzione Assicurare la continuità delle attività Inserire le schede di segnalazione in rete Fornire l’informazione di ritorno Aggiornare le schede di segnalazione Trasferire alla prevenzione le informazioni sui casi e gli aggiornamenti di sicurezza che ricevono dall’AIFA	Verificare le codifiche Valutare il nesso di causalità Supportare le strutture sanitarie

1.2 RAPPORTI PERIODICI DI SICUREZZA (PSUR) SEMPLIFICATI

Durante la pandemia, la ciclicità semestrale per la presentazione dei rapporti periodici di sicurezza è stata considerata troppo lunga e non adeguata ad un efficace monitoraggio di sicurezza. Le raccomandazioni del CHMP prevedono quindi la presentazione, almeno per i primi sei mesi di commercializzazione, di **PSUR mensili semplificati** (S-PSUR) con struttura e contenuti definiti dal CHMP con tempistiche molto brevi, come mostrato nella tabella 2 sottostante. Di conseguenza sono a disposizione del Rapporteur e degli esperti soltanto 5 giorni per valutare, redigere e far circolare l’Assessment Report (l’Italia è Rapporteur per un vaccino)

Tabella 2 Tempistica per la gestione degli PSUR semplificati

• Inizio primo lunedì successivo al carico del primo lotto di vaccino
• Prima data lock point (chiusura dei dati) 30 giorni dopo
• Presentazione del S-PSUR al Rapporteur ed ai Membri CHMP al giorno 45
• Circolazione dell’Assessment Report (AR) del Rapporteur ai membri del CHMP al giorno 50
• Invio del report del CHMP all’azienda produttrice al giorno 55

Trascorsi i primi sei mesi la ciclicità mensile di presentazione dei S-PSUR sarà rivalutata.

Poiché le vaccinazioni routinarie e quella antinfluenzale stagionale continueranno, come pure continuerà tutta l’attività regolatoria ordinaria sulla sicurezza degli altri vaccini, considerato che il personale AIFA dedicato alla sicurezza dei vaccini è numericamente esiguo, è chiaro che il monitoraggio di una vaccinazione di massa contro la pandemia rappresenta un'emergenza con un

carico aggiuntivo di lavoro per il quale va previsto un potenziamento di risorse sia a livello centrale che regionale.

Per la valutazione dei Rapporti Periodici di sicurezza semplificati è stata richiesta la disponibilità a collaborare dei Centri di Riferimento Regionali tenuto conto del fatto che gli stessi sono spesso collocati in strutture universitarie o si avvalgono delle competenze scientifiche delle strutture universitarie.

1.3 RILEVAZIONE DEI SEGNALI

La rilevazione precoce dei segnali di allerta e la loro interpretazione rappresentano la fase cruciale del monitoraggio di farmacovigilanza.

Ogni nuovo segnale deve essere approfondito, tuttavia in corso di pandemia ciò potrebbe non essere consentito ad esempio per un incremento notevole di segnalazioni dovuto alla massiva esposizione e contestualmente ad una riduzione delle forze lavoro per effetto della pandemia. E' quindi necessario definire le priorità utilizzando, come criteri, la gravità e l'incidenza degli eventi ed, in relazione a questi ultimi, le classi sistemiche-organiche del sistema nervoso, disordini vascolari, disordini del sistema immunitario e disordini del sistema emolinfopoietico.

A prescindere dalle responsabilità delle singole Aziende farmaceutiche, è opportuno che l'analisi dei segnali venga condotta dall'Autorità Regolatoria in modo regolare e continuativo, possibilmente con stratificazioni per età almeno sulle reazioni gravi.

In generale la rilevazione dei segnali di sicurezza relativi ai vaccini, operata dall'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA, è più complicata di quella per le altre tipologie di farmaci, in parte per difficoltà intrinseche ai vaccini stessi ed in parte per difficoltà di coordinamento tra i Responsabili di farmacovigilanza ed i Responsabili dei servizi di prevenzione, osservata in quasi tutte le Regioni.

Il coordinamento tra i responsabili locali dei servizi di farmacovigilanza ed i responsabili locali dei servizi di prevenzione è fondamentale sia per la rilevazione dei segnali sia per l'acquisizione di elementi sul caso segnalato, non sempre disponibili al segnalatore e/o al responsabile di farmacovigilanza (ad esempio il numero del lotto di vaccino utilizzato). Questo coordinamento si rivela inoltre indispensabile per poter ottenere informazioni costantemente aggiornate sui dati di esposizione, indipendentemente dai dati aggregati raccolti ad altri livelli e qualora sia necessario approfondire l'indagine sui vaccinati. In caso di reazioni avverse, specialmente per le gravi, sarà necessario conoscere in tempo reale l'esposizione al vaccino o allo specifico lotto nel particolare distretto o ASL Regione.

Si rende quindi necessario che:

- a livello regionale siano coordinate le attività di farmacovigilanza con quelle di prevenzione,
- le Regioni indichino i nominativi dei referenti tecnico-scientifici per la prevenzione in grado di collaborare con l'AIFA e con i Centri Regionali per la farmacovigilanza nell'analisi dei segnali.
- sia garantita la continuità a livello locale, attraverso l'identificazione di operatori supplenti per le attività di rete, per evitare l'interruzione delle attività di farmacovigilanza in caso di malattia del responsabile di FV

A tal fine si sottolinea che la sorveglianza e la valutazione degli effetti avversi è un'attività svolta a tutela della salute pubblica, e la collaborazione da parte delle regioni è prevista dal decreto legislativo 219/2006¹.

¹Le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, fornendo elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA ai sensi dell'articolo 131. Le

In collaborazione con un centro regionale di farmacovigilanza è in corso di definizione un programma per l'elaborazione automatica del Proportional Reporting Rate; il report sarà elaborato dall'Ufficio di Farmacovigilanza, inizialmente ogni 15 giorni e sarà trasmesso ai centri regionali di farmacovigilanza, per commenti da inviare all'AIFA entro 48 ore (Tabella 3).

Qualora dovesse pervenire un numero particolarmente elevato di segnalazioni (in particolare "gravi") i tempi del report saranno accorciati ad una settimana.

Tabella 3 : tempistica per analisi dei segnali a livello nazionale

• Inizio primo lunedì successivo al carico del primo lotto di vaccino
• Prima elaborazione 15 giorni dopo
• Invio ai Centri Regionali (giorno 16)
• Commenti dei Centri Regionali (giorno 18)

Il presunto segnale identificato sarà tempestivamente approfondito e verificato.

1.4 ATTIVITA' SUPPLEMENTARI

Tempo e risorse andranno dedicate anche ad altre attività supplementari di farmacovigilanza sia per quanto riguarda gli sviluppi a livello nazionale, sia per quanto riguarda la partecipazione attiva a valutazione di assessment report, meeting EMEA, teleconferenze ed alle altre attività connesse.

a) Studi di sicurezza post-autorizzazione: le aziende dovranno effettuare degli studi prospettici di coorte almeno in un Paese della EU tra quelli in cui il vaccino pandemico sarà commercializzato. L'obiettivo primario sarà quello di indagare l'incidenza degli eventi avversi in differenti gruppi di età a seguito di una attiva sorveglianza di tutti i soggetti vaccinati, l'obiettivo secondario sarà quello di raccogliere dati su qualsiasi evento avverso e in particolare sugli eventi gravi inattesi verificatesi durante lo studio. E' previsto un follow-up di almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Le aziende dovranno concordare con l'autorità competente tutti i relativi aspetti, inclusi tempi e modi per i rapporti ad interim.

b) Studi di effectiveness: la valutazione dell'effectiveness in fase di utilizzo del vaccino deve essere svolta in collaborazione con le Autorità regolatorie; a questo scopo possono essere utili i network locali ed il coinvolgimento dei "medici sentinella". Questi studi dovranno essere basati sulle raccomandazioni dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) attualmente in corso di definizione.

c) Sorveglianza nei bambini: è già in corso da diversi anni uno studio caso controllo (12) sulla sorveglianza dell'uso dei medicinali in pediatria. Tale studio, coordinato dall'ISS, è condotto presso il Pronto Soccorso (PS) di 4 ospedali pediatrici (Gaslini di Genova, Bambin Gesù di Roma, Santobono di Napoli e Azienda ospedaliera di Padova). Lo studio caso controllo ha lo scopo di valutare l'associazione tra esposizione a farmaci/vaccini nelle 3-6 settimane precedenti l'insorgenza dei sintomi che portano i bambini al PS con ricovero per disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, per piastrinopenia, lesioni gastro duodenali o lesioni muco-cutanee non infettive e vasculiti. Recentemente, a seguito di problemi di sicurezza riscontrati nei bambini con un principio

regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri di farmacovigilanza.

attivo, oxatomide, è stato richiesto all'ISS di richiedere ai 4 PS partecipanti allo studio di avviare un monitoraggio attivo per l'esposizione a tale sostanza con la rilevazione degli accessi al PS anche in assenza di ricovero. E' stata predisposta una scheda di rilevazione ad hoc e l'attività è stata prontamente avviata.

In analogia a quanto realizzato per oxatomide è in via di definizione un monitoraggio attivo nei bambini che accedono ai PS e ai quali risulta effettuata la vaccinazione contro la pandemia, per una estensione del monitoraggio ad altre patologie (es. autoimmunitarie) differenti dalle tipologie di caso inserite nel protocollo

d) **acquisizione dei background di incidenza** stratificata per fascia di età degli eventi ritenuti di interesse nella popolazione. Anche se questa rilevazione è prevista nel RMP delle aziende è necessario disporre dei dati di incidenza sul territorio nazionale prima dell'inizio della vaccinazione.

Devono quindi essere definite le modalità di acquisizione dei dati (registri, banche dati, etc.) tenendo conto anche delle attività in corso di programmazione a livello internazionale direttamente o tramite progetti specifici al fine di evitare duplicazioni di indagini e risparmiare tempi e risorse.

1.5 FORMAZIONE

Un programma di formazione è necessario per migliorare le conoscenze e le capacità operative e deve costituire anche un importante elemento di coordinamento e condivisione del programma di vaccinazione contro la pandemia.

Il programma di formazione deve prevedere l'organizzazione di uno specifico percorso formativo rivolto a tutte le principali figure coinvolte: coordinatori regionali, responsabili e personale dei servizi di vaccinazione, pediatri e medici di medicina generale. La formazione deve essere realizzata per le diverse figure professionali a livelli differenti, in relazione a responsabilità e ruolo che ciascuna di esse gioca nell'organizzazione e nella gestione del programma di immunizzazione. Il programma di formazione deve essere legittimato, condiviso, distribuito e partecipato equamente a livello nazionale, regionale e locale.

E' fondamentale che anche attraverso la formazione venga garantito il costante flusso bidirezionale delle informazioni tra operatori della prevenzione e della farmacovigilanza, in particolare per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza della vaccinazione.

Per poter garantire che tutti gli operatori interessati siano adeguatamente formati è utile prevedere tre livelli di realizzazione del programma formativo, che si attivino a cascata:

- Interregionale/nazionale
- regionale
- locale.

A livello interregionale/nazionale, si realizzerà la formazione dei coordinatori regionali e dei formatori per il livello regionale. La formazione a livello interregionale/nazionale è rivolta ai responsabili regionali di farmacovigilanza, ai centri regionali di farmacovigilanza e a quelle figure rappresentative delle competenze regionali della prevenzione.

Una giornata formativa rivolta al livello regionale/interregionale che coinvolga i responsabili regionali di farmacovigilanza, i referenti dei centri regionali di FV ed i referenti regionali della prevenzione è stata organizzata per il 14 settembre 2009 dall'AIFA in collaborazione con il Ministero della salute e l'Istituto Superiore di Sanità al fine di offrire il pacchetto formativo e le indicazioni disponibili da trasferire a livello periferico agli operatori sanitari locali di farmacovigilanza, di prevenzione, ai medici di medicina generale ed ai pediatri di libera scelta.

I coordinatori e i formatori regionali organizzeranno e condurranno le attività dei livelli regionali e locali.

Per facilitare e rendere più efficiente queste attività il programma di formazione prevede la predisposizione di materiali informativi standard e il miglior uso delle tecnologie oggi disponibili, includendo eventualmente anche la formazione a distanza.

Deve essere predisposto un pacchetto formativo comprensivo di dati epidemiologici, informazioni circa obiettivi, strategie, aspetti specifici su controindicazioni e reazioni avverse, riferimenti bibliografici e telematici, percorsi organizzativi e operativi, metodologie per la comunicazione efficace. Il materiale fornito a livello centrale deve essere adattabile alle situazioni regionali specifiche e deve includere la possibilità di integrazioni ed aggiornamenti che potranno essere inviati a livello regionale per una successiva diffusione a livello locale per tutta la durata del programma.

Il materiale formativo deve includere almeno:

- informazioni sulla pandemia
- informazioni sui vaccini pandemici, sui benefici attesi e rischi potenziali, sulle reazioni avverse attese nel corso della campagna vaccinale
- eventi avversi di interesse e definizione di caso
- modalità di sorveglianza a livello nazionale ed internazionale (segnalazioni spontanee, rapporti periodici, analisi dei segnali, studi post autorizzazione, altre iniziative)
- modalità di gestione delle segnalazioni avverse a livello nazionale
- informazioni sull'articolazione e lo svolgimento della campagna vaccinale in Italia e sulle sue finalità, popolazioni target
- Informazioni sulle modalità di interazione farmacovigilanza/prevenzione
- Necessità dell'aggiornamento quotidiano dell'esposizione al vaccino.

Il pacchetto formativo sarà predisposto da un gruppo ristretto di autori (AIFA, ISS, Ministero Salute, rappresentante coordinamento interregionale Prevenzione, un centro regionale di FV) e successivamente presentato, per condivisione, all'Unità di crisi.

2. ANTIVIRALI

Una strategia di farmacovigilanza europea per gli antivirali è stata concordata in sede EMEA⁽¹³⁾.

La strategia prevede una serie di attività di monitoraggio sulla sicurezza centrata essenzialmente su:

- Pandemic Safety Report (PSR) da presentare al massimo ogni mese in sostituzione degli PSUR ordinari
- gestione continua delle reazioni avverse gravi e/o inattese tramite una procedura coordinata dall'EMA (gestione dei dati in Eudravigilance, rilevamento del segnale, valutazione del segnale, decisione)
- piano di comunicazione per gli operatori sanitari (Nota informativa, comunicati stampa, FAQ).

La strategia prevede inoltre ruoli ed obblighi specifici in relazione al tipo di autorizzazione del medicinale antivirale:

a) **Tamiflu® (oseltamivir)**, farmaco **antivirale autorizzato all'immissione in commercio attraverso una procedura centralizzata**: obbligo di presentazione per la ditta di un piano di gestione dei rischi (**Risk Management Plan**)

b) **Oseltamivir (bulk sostanza attiva)**: la strategia al riguardo prevede che il bulk del principio attivo oseltamivir sia sotto la responsabilità di ogni Stato Membro. Va sottolineato che l'EMA è in grado di gestire soltanto le informazioni ricevute direttamente dalla Roche o riportate alle Autorità

Nazionali Competenti (NCA) e condivise con l'EMEA. Ogni Stato Membro può avere un NCA responsabile della informazione e comunicazione degli eventi avversi del farmaco. Per garantire una appropriata comunicazione l'EMEA raccomanda di individuare e fornire una persona/numero di contatto per Stato Membro, al fine di redigere un elenco specifico.

c) **Farmaci** antivirali autorizzati all'immissione in commercio attraverso una procedura **di mutuo riconoscimento e nazionali**: nel 2006 in sede di Pharmacovigilance Working Party, relativamente alla valutazione del segnale, era stata concordata la seguente assegnazione agli Stati Membri:

	Lead MS	Co-lead MS	Co-lead MS
Relenza	SE	NO	UK
Amantadine	FR	IT	ES
Rimantadine	FR	IT	ES

In generale tutte le valutazioni sulla sicurezza degli antivirali saranno coordinate dall'EMEA. In AIFA è identificato un referente per l'EMEA per la gestione della sicurezza del principio attivo oseltamivir ed un team dedicato alle attività di FV sugli antivirali.

2.1 SEGNALAZIONI SPONTANEE

E' noto il profilo di sicurezza degli antivirali in corso di influenza stagionale, ma non in corso di pandemia, che potrebbe comportare un uso diverso di tali farmaci, ad esempio in popolazioni normalmente non esposte. Anche per gli antivirali dovrà essere particolarmente accurato il monitoraggio della sicurezza specialmente per quanto riguarda ad esempio l'uso nei bambini, nelle donne in gravidanza e allattamento, i fenomeni di resistenza, le interazioni, eventuali mancanze di efficacia, le sospette reazioni avverse neuropsichiatriche, quelle che si verificano in soggetti immunocompromessi e le morti. La strategia europea per gli antivirali prevede la gestione continua delle reazioni gravi inattese tramite una procedura coordinata dall'EMEA con il seguente calendario:

<ul style="list-style-type: none"> Day 0: Descrizione del segnale rilevato e diffusione via EPITT a tutti gli Stati membri.
<ul style="list-style-type: none"> Day 5: Il Rapporteur fa circolare il preliminary Signal Assessment Report (pSAR) via EPITT e attraverso la casella di posta elettronica del Pharmacovigilance Working Party e del CHMP
<ul style="list-style-type: none"> Day 7: Commenti sul pSAR da parte del PhVWP e del CHMP mediante procedura scritta (una teleconferenza per discutere la questione può essere organizzata su richiesta)
<ul style="list-style-type: none"> Day 8: Aggiornamento del SAR in base alle osservazioni ricevute
<ul style="list-style-type: none"> Day 9: Approvazione del SAR finale da parte del PhVWP edel CHMP tramite procedura scritta
<ul style="list-style-type: none"> Day 10: Circolazione del SAR finale a tutti gli Stati membri, ai capi delle agenzie per i medicinali, alla Commissione europea, e alle ditte titolari dell'autorizzazione immissione in commercio
<ul style="list-style-type: none"> Day 10 + X: Attuazione delle conclusioni del SAR. Per X si intende il numero di giorni raccomandato nel SAR o nella decisione per l'attuazione delle decisioni

Si ritiene molto importante richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulla necessità di segnalare le sospette reazioni avverse, in particolare se gravi ed inattese. Sarà predisposto sul sito web AIFA uno spazio dedicato alla sicurezza dei farmaci antivirali nel quale inserire:

- stampati autorizzati
- scheda di segnalazione compilabile on line e inviabile al responsabile di FV della ASL
- report periodico in merito alle segnalazioni di reazioni avverse ricevute, con nota di commento di interpretazione dei dati;
- piano di comunicazione concordato nella strategia europea (Nota informativa Importante, comunicati stampa, FAQ).

2.2 PANDEMIC SAFETY REPORTS (PSR)

La strategia europea prevede che in corso di pandemia la ciclicità della presentazione degli PSUR dei farmaci antivirali venga sospesa e sostituita dall'invio (almeno) su base mensile di rapporti periodici denominati PANDEMIC SAFETY REPORTS (PSR) da parte dell'Azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La data di inizio e fine della preparazione e presentazione dei PSR è decisa dal CHMP sulla base della classificazione OMS della fase pandemica.

La valutazione del PSR sarà fatta dal Rapporteur con il seguente calendario:

Day 0: ricevimento del PSR
Day 5: circolazione del PAR attraverso la casella di posta elettronica del PhVWP del CHMP
Day 7: Termine ultimo per i commenti sul PAR
Day 9: Procedura scritta per l'approvazione del PAR
Day 10: approvazione del AR
Day 11: la ditta titolare dell'autorizzazione immissione in commercio riceve l'AR finale

2.3 RILEVAZIONE DEI SEGNALI

In aggiunta alle attività nazionali di rilevamento del segnale e alle attività di rilevamento del segnale da parte dei titolari dell'AIC, l'EMA, durante la pandemia, eseguirà settimanalmente il rilevamento del segnale di tutti gli antivirali utilizzando l'EudraVigilance Data Analysis System.

Il report settimanale sarà distribuito a tutti gli Stati membri.

Medicinali contenenti Amantadina e Rimantadina non sono utilizzati contro la pandemia H1N1 in quanto i virus sono resistenti ad essi.

2.4 ATTIVITA' SUPPLEMENTARI

Come per i vaccini, devono essere previste attività supplementari di farmacovigilanza sia per quanto riguarda gli sviluppi a livello nazionale, sia per quanto riguarda la partecipazione attiva a valutazione di assessment report, meeting EMA, teleconferenze ed alle altre attività connesse.

Inoltre vanno previste le seguenti attività :

- a) inserimento nel pacchetto formativo a cascata, per i vaccini pandemici, anche una sezione dedicata alla sicurezza degli antivirali

- b) estensione del monitoraggio degli antivirali nei bambini nello studio dei PS pediatrici coordinato dall'ISS (sorveglianza nei bambini – vedi vaccini pag 8)
- c) follow-up dei pazienti/contatti esposti agli antivirali più facilmente realizzabile se l'uso di tali medicinali sarà gestita da strutture ospedaliere anche nei casi di isolamento domiciliare. Un monitoraggio attivo può essere proposto in dettaglio solo dopo aver conosciuto le modalità di dispensazione e di utilizzo degli antivirali

2.5 FORMAZIONE

Per la formazione si rimanda al punto 1.5.

3. PARTICOLARI GRUPPI DI POPOLAZIONE

3.1 POPOLAZIONI PEDIATRICHE

3.2 DONNE IN GRAVIDANZA

Oltre al monitoraggio delle donne in gravidanza esposte al vaccino previsto dalle raccomandazioni del CHMP e già menzionato (pag 4) ed alle iniziative citate (pag 8) per monitorare la sicurezza nei bambini, particolare attenzione sarà dedicata a queste popolazioni in accordo con le decisioni che verranno adottate nelle prossime riunioni dei gruppi di lavoro e del CHMP all'EMEA e che verranno implementate da AIFA appena rese disponibili dall'Agenzia Europea.

Riferimenti bibliografici

- 1) Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_publicazioni_501_allegato.pdf
- 2) Decreto Legislativo 219/2006 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE"
- 3) [Guideline on submission of marketing-authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure \(CPMP Adopted March 2004\) \(EMEA/CPMP/4986/03\)](#)
- 4) [Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing-authorisation application \(CPMP Adopted December 2008\) \(EMEA/CPMP/4717/03\)](#)
- 5) [EMEA/PDCO standard paediatric investigation plan for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic \(PDCO adopted June 2009\) \(EMEA/405779/2009\)](#) Updated on lunedì 6 luglio 2009
- 6) [Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context \(CHMP adopted January 2007\) \(EMEA/CHMP/VWP/263499/2006\)](#)
- 7) [Core SPC for pandemic influenza vaccines \(CHMP Adopted June 2005\) \(EMEA/CHMP/VEG/193031/04\)](#)
- 8) [CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine \(EMEA/359381/2009\)](#) *Supersedes EMEA/32706/2007*
- 9) <http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index.html>
- 10) <http://www.meddramsso.com/MSSOWeb/index.htm>
- 11) <http://www.cioms.ch/>
- 12) Sicurezza dei farmaci in pediatria Rapporti ISTISAN 6/06
<http://www.iss.it/binary/publ/cont/06-16.1152629678.pdf>
- 13) European Pharmacovigilance Strategy for Pandemic Influenza Antivirals. London, 10 July 2009. Doc. Ref. EMEA/468326/2009. (*Adopted by CHMP on 23 July 2009*).

Allegato 1 Modello di scheda

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VACCINO PANDEMICO

SOGGETTO VACCINATO			
Iniziali: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		DATA DI NASCITA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Nome e cognome <input type="text"/>		o ETA': Sesso : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Gravidanza: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> non nota se si, specificare età gestazionale:.....			
Condizioni preesistenti/rilevante storia clinica: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> non note, se si specificare:.....			
Trattamenti in corso: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> non noti, se si specificare:			
Vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti specificare:.....			
Effettuata vaccinazione contro l'influenza stagionale <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> non noto, se si specificare vaccino e data			
VACCINO PANDEMICO SOMMINISTRATO:.....			
<i>specificare nome commerciale</i>			
VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DITTA	LOTTO	N°Dose
DATA SOMMINISTRAZIONE			
1. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 1 st dose <input type="checkbox"/> 2 nd dose <input type="checkbox"/> NON NOTA
<input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> NON NOTA			<input type="text"/>
2. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 1 st dose <input type="checkbox"/> 2 nd dose <input type="checkbox"/> NON NOTA
<input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> NON NOTA			<input type="text"/>
REAZIONE AVVERSA			
Reazione avversa	Data insorgenza	Data termine	Descrizione della reazione (esame clinico, risultati esami) ed eventuale trattamento
Gravità: <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> non nota			
Se si: <input type="checkbox"/> pericolo di vita <input type="checkbox"/> ospedalizzazione <input type="checkbox"/> invalidità permanente <input type="checkbox"/> anomalia congenite <input type="checkbox"/> altra condizione clinicamente rilevante			
Esito: <input type="checkbox"/> risolta <input type="checkbox"/> in via di miglioramento <input type="checkbox"/> non ancora guarita			
<input type="checkbox"/> Sequele : <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no, se si specificate:			
.....			
<input type="checkbox"/> Fatale : Autopsia <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no Causa di morte:			
.....			
SEGNALATORE			
Name : <input type="text"/>		Professione): <input type="text"/> ASL/AO	
Cognome <input type="text"/>		indirizzo <input type="text"/> tel. /e-mail	
Regione <input type="text"/>		Data segnalazione <input type="text"/>	

SINTESI PIANO NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Azione	Ruolo AIFA	Ruolo Regioni	Ruolo locale	Ruolo Centri regionali	Criticità
Incoraggiare e facilitare la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse (ADR)	<p>Predisporre la scheda di segnalazione</p> <p>Dedicare una sezione sul sito web</p> <p>Sbloccare i vincoli di rete</p> <p>Allertare i responsabili di FV su ogni nuova informazione e azione attraverso la posta di rete</p> <p>Valutare le segnalazioni</p> <p>Inviare le schede di segnalazione in EV</p> <p>Elaborare report settimanali su ADRs (pubblicazione sul sito web)</p>	<p>Assicurare il coordinamento regionale tra FV e Prevenzione</p> <p>Assicurare la continuità delle attività regionali e dei centri regionali per la FV (ove presenti)</p>	<p>Assicurare il coordinamento locale tra FV e prevenzione Assicurare la continuità delle attività</p> <p>Inserire le schede di segnalazione in rete</p> <p>Fornire l'informazione di ritorno</p> <p>Aggiornare le schede di segnalazione</p> <p>Trasferire alla prevenzione le informazioni sui casi e gli aggiornamenti di sicurezza che ricevono dall'AIFA</p>	<p>Verificare le codifiche</p> <p>Valutare il nesso di causalità</p> <p>Supportare le strutture sanitarie</p>	<p>Necessità di formazione adeguata</p> <p>Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale</p> <p>Conoscenza modalità di vaccinazione</p>
S-PSUR	<p>Valutare PSUR, predisporre Assessment Report e fornire commenti su AR</p> <p>Richiedere collaborazione CR</p>			Se disponibili valutare S-PSUR	Limitatezza delle risorse
Segnali	<p>Analizzare i segnali in collaborazione con i CR</p> <p>Partecipare al monitoraggio europeo</p> <p>Diffondere le informazioni derivanti dall'analisi dei segnali</p>			Analizzare i segnali in collaborazione con AIFA e con i referenti regionali indicati dalla prevenzione regionale	<p>Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale</p> <p>Necessità di identificare referenti regionali indicati dalla Prevenzione regionale</p>
Attività supplementari	<p>Partecipare alle attività europee</p> <p>Effettuare la sorveglianza nei bambini</p> <p>Acquisire i background di incidenza</p>				<p>Necessità di definire le modalità di sorveglianza con l'ISS</p> <p>Necessità di definire le modalità di acquisizione con l'ISS</p>
Formazione	Formare i formatori regionali	<p>Partecipare alla formazione dei formatori</p> <p>Fornire gli interventi formativi a livello locale</p>	<p>Partecipare alla formazione</p> <p>Fornire gli interventi formativi agli operatori sanitari</p>	Supportare e partecipare alle attività formative a livello locale	<p>Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale</p> <p>Necessità di identificare referenti regionali indicati dalla Prevenzione regionale</p>