

Ritiro del vaccino Morupar®: il ruolo della segnalazione spontanea

Il 16 marzo 2006, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il divieto di vendita e il ritiro dal mercato del Morupar® a causa della segnalazione di reazioni allergiche insorte a breve distanza dalla somministrazione. Il Morupar® è un vaccino vivo attenuato contro il morbillo, la rosolia e la parotite (MPR), che è stato autorizzato al commercio in Italia nel maggio del 1990 ed è distribuito anche in 23 nazioni extraeuropee.

Le tappe del ritiro

Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali è un'attività costantemente svolta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Per quanto riguarda il Morupar®, già alla fine del 2004, dal monitoraggio delle segnalazioni internazionali, erano emersi dei segnali che ne facevano sospettare una maggiore allergenicità rispetto ai prodotti analoghi disponibili in commercio.

Per valutare se la somministrazione di questo vaccino fosse realmente associata ad una maggiore frequenza di reazioni allergiche, nel 2005 è stata svolta una prima revisione delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza negli anni 2001-2004.

I dati hanno evidenziato che la frequenza di reazioni allergiche segnalate associate al Morupar® era circa cinque volte più elevata rispetto agli altri due vaccini in commercio in Italia, sia per reazioni gravi sia per quelle meno importanti ma più frequenti. In particolare, nel 2004, la frequenza di reazioni allergiche gravi era risultata 6-12 volte più elevata di quanto osservato con gli altri prodotti. Tra le ipotesi avanzate per spiegare questa maggiore allergenicità vi era quella che attribuiva la responsabilità al destrano, un conservante assente negli altri due vaccini che è riportato in letteratura come possibile causa di reazioni allergiche^{1,2}. Tutti gli accertamenti eseguiti non hanno, però, fornito elementi conclusivi circa la possibile causa di queste reazioni allergiche, né le ispezioni hanno evidenziato punti critici nella produzione. Alla

conclusione di questa fase di revisione, l'AIFA ha diffuso una Nota Informativa Importante³ per aggiornare gli operatori sanitari riguardo il rischio di insorgenza di reazioni allergiche, e ha apportato delle modifiche al foglio illustrativo e al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del Morupar®. Per quanto riguarda la valutazione del ruolo del destrano, e una sua possibile eliminazione, era stato richiesto alla ditta titolare di continuare ad indagare sulle cause di allergenicità e preparare un progetto per l'eliminazione di questo conservante. Il progetto di studio richiesto non è stato però mai effettuato e dopo i primi due mesi del 2006, in seguito a 5 nuove segnalazioni di gravi reazioni allergiche (risolte comunque senza nessuna conseguenza), l'AIFA ha deciso di vietare il commercio di Morupar®. L'adozione di questo provvedimento, a fronte di reazioni comunque considerate rare e previste dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è stato possibile

grazie alla disponibilità di altri vaccini, con un maggiore profilo di tollerabilità, in grado di non far interrompere i programmi di immunizzazione in atto.

Il ritiro è stato condotto attraverso una stretta collaborazione e la condivisione delle decisioni tra AIFA, Ministero della Salute ed Istituto Superiore di Sanità. Oltre alla gestione degli aspetti regolatori, è stato impostato un piano di comunicazione mirato ad offrire una informazione chiara e tempestiva ad operatori del settore e cittadini.

Le regioni sono state allertate in tempo utile per organizzare la sostituzione del Morupar® senza interruzioni di rilievo dei programmi vaccinali in corso, e attraverso la Rete

“...la frequenza di reazioni allergiche segnalate associate al Morupar® era circa cinque volte più elevata rispetto agli altri due vaccini in commercio in Italia”

Nazionale di Farmacovigilanza sono stati informati in modo capillare tutti i responsabili di farmacovigilanza territoriali (Asl, Ospedali e IRCCS). È stato instaurato anche un flusso di comunicazione con gli organismi internazionali quali l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'OMS; quest'ultima, in particolare, ha provveduto a sua volta ad informare i paesi extraeuropei che utilizzavano il vaccino in modo da poter consentire l'eventuale adozione di scelte alternative.

È stato inoltre rafforzato il servizio del numero verde Farmaci-line per far fronte alle numerose richieste provenienti sia dalle strutture sanitarie sia dai cittadini (box).

L'importanza delle segnalazioni spontanee

Il ritiro del Morupar® nasce esclusivamente dall'attività di monitoraggio costante delle segnalazioni di sospette reazioni avverse e quindi dal senso di responsabilità di coloro che, avendo osservato la reazione, hanno effettuato la segnalazione. I dati di farmacovigilanza e la piena funzionalità della Rete Nazionale informatizzata hanno fornito, poi, la possibilità di monitorare continuamente la frequenza di questi eventi in modo da sorvegliare l'andamento delle segnalazioni e confrontare i profili di sicurezza dei diversi prodotti sovrapponibili a Morupar®. In effetti, nessuno studio clinico avrebbe potuto mettere in evidenza

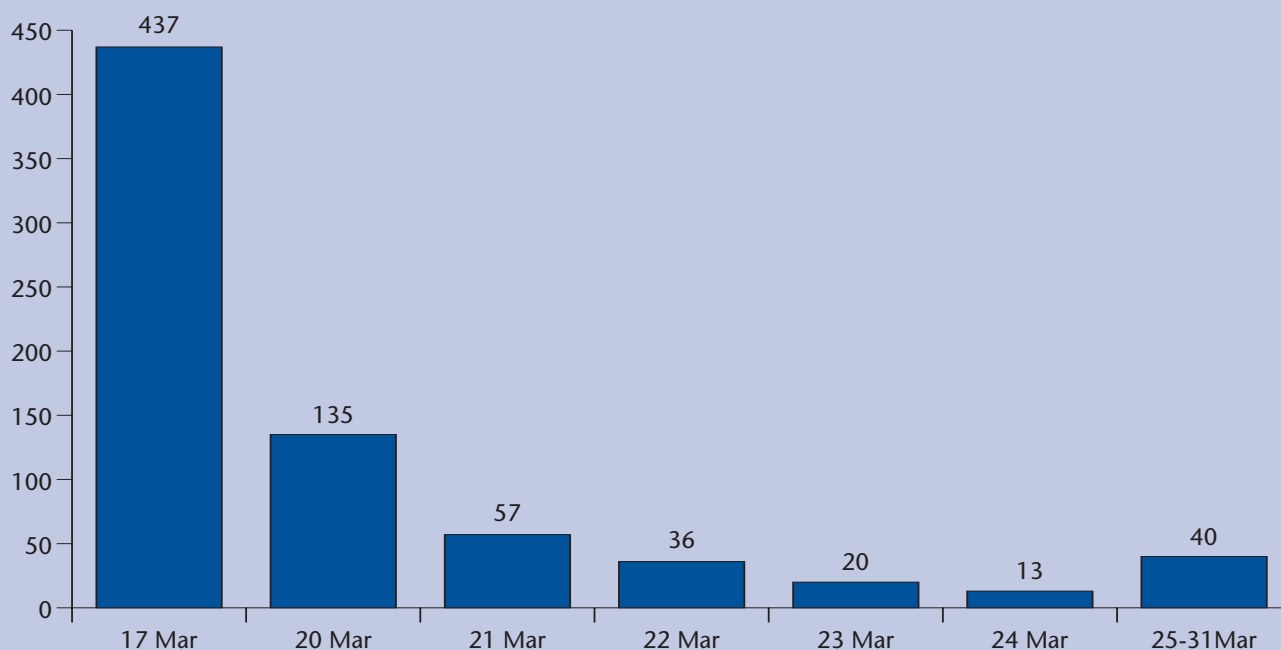
Box

MORUPAR®: LE CHIAMATE A FARMACI-LINE

■ Il Servizio Farmaci-line ha gestito l'emergenza informativa relativa alla sospensione dell'immissione in commercio del vaccino trivalente Morupar® raccogliendo 738 quesiti nel periodo compreso tra il 17 e il 31 marzo 2006. Le informazioni sul Morupar® sono state richieste soprattutto da cittadini e, in prevalenza, da donne. Le regioni da cui è pervenuto il maggior numero di quesiti sono state il Lazio, la Lombardia, il Piemonte e la Campania.

Le richieste hanno riguardato:

- motivazione della sospensione;
- alternative terapeutiche commercializzate in Italia;
- effetti collaterali delle alternative terapeutiche;
- effetti avversi a lungo termine del vaccino;
- raccomandazioni per i bambini da vaccinare o che hanno ricevuto la prima dose di vaccino.



Emergenza Morupar. Distribuzione delle richieste. Totale quesiti 738

“La vicenda del Morupar® sottolinea ancora una volta quanto, per proteggere adeguatamente la salute pubblica, sia importante la partecipazione e la collaborazione di tutti gli addetti ai lavori”

ficare se esiste un nesso di causalità o se si tratta di pura coincidenza; in questo modo è possibile identificare, oltre alle reazioni proprie da vaccino, anche i *cluster* derivanti da problemi di qualità (produzione) o errori nel programma di immunizzazione. Nel caso dei vaccini, infatti, il monitoraggio delle segnalazioni ha una duplice finalità:

reazioni avverse che si manifestano così raramente, e questo è proprio uno dei vantaggi della segnalazione spontanea. Come è noto, per i vaccini vige l'obbligo di segnalare ogni sospetta reazione avversa⁵, anche se l'unico elemento di raccordo tra evento e vaccinazione è costituito dalla relazione temporale.

Gli approfondimenti dei casi segnalati portano successivamente a veri-

quella classica della farmacovigilanza, cioè di identificazione di segnali di allerta, e quella di sorveglianza dell'intero programma vaccinale per intercettare e correggere eventuali errori in qualsiasi fase del processo di produzione dei vaccini.

La vicenda del Morupar® sottolinea ancora una volta quanto, per proteggere adeguatamente la salute pubblica, sia importante la partecipazione e la collaborazione di tutti gli addetti ai lavori: prima di tutto dei medici e dei farmacisti, che con le loro segnalazioni permettono la rapida individuazione dei segnali di allarme; poi dei responsabili locali della farmacovigilanza, che immettono tempestivamente i dati nella Rete. [bif](#)

Bibliografia

1. Ponvert C, Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 10-5.
2. Ponninghaus JM, Fine PEM, Moreno C. Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet* 1991; 337: 1039.
3. Sicurezza del vaccino Morupar®. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2005; 5-6: 225-6.
4. D.Lgs. 95 del 08/04/2003 pubblicato in G.U. N. 101 del 03/05/2003.
5. Decreto del Ministero della Salute 12/12/2003 pubblicato in G.U. N. 36 del 13/02/2004.

a proposito di...

Antagonisti dell'angiotensina II

L'associazione di antagonisti dell'angiotensina II e farmaci antinfiammatori non steroidei, compreso l'acido acetil salicilico (> 3g/die), può determinare, a causa dell'attività antiprostaglandinica di questi ultimi, non solo un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo ma anche una riduzione della filtrazione glomerulare con conseguente rischio di insufficienza renale acuta o incremento dei livelli sierici di potassio. Pertanto in caso di trattamento concomitante, soprattutto nei pazienti anziani e/o disidratati, è consigliabile monitorare gli indici di funzionalità renale.

Inoltre, l'associazione terapeutica di antagonisti dell'angiotensina II e litio può causare aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di quest'ultimo e, quindi, dei suoi effetti tossici per diminuzione della clearance renale. Si raccomanda in questo caso di controllare i livelli sierici di litio.

Le informazioni relative alle interazioni sopra descritte verranno riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto delle specialità medicinali a base di principi attivi appartenenti alla classe degli antagonisti dell'angiotensina II e dei FANS, in quanto l'AIFA ha avviato un processo di aggiornamento degli stessi in linea con quanto stabilito in sede europea (EMEA).