

Bolif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci

4/09

- 145 **Influenza A(H1N1).
I vaccini, gli antivirali
e la farmacovigilanza**
- 152 **I vaccini influenzali pandemici
autorizzati con procedura
"core dossier"**
- 162 **Pandemia e vaccino.
Le domande più frequenti**
- 181 **Il Piano Nazionale
di Farmacovigilanza**





Bollettino d'Informazione sui Farmaci

Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Direttore responsabile
e scientifico

Antonio Addis

Comitato scientifico

Marco Bobbio

Fausto Bodini

Franca De Lazzari

Albano Del Favero

Nicola Montanaro

Luigi Pagliaro

Paolo Preziosi

Alessandro Rosselli

Alessandro Tagliamonte

Gianni Tognoni

Francesca Tosolini

Massimo Valsecchi

Redazione

Gabriele Angiello

Linda Pierattini

Francesca Rocchi

Carmela Santuccio

Valeria Severi

Segreteria di Redazione

Monica Pirri

Redazione editoriale

Il Pensiero Scientifico

Editore

Via Bradano, 3/c

00199 Roma

Tel. 06 862 82 335

Fax 06 862 82 250

pensiero@pensiero.it

www.pensiero.it

Responsabile

Manuela Baroncini

Comunicazioni

e osservazioni

al Bollettino dovranno

essere inoltrate presso:

Redazione

**Bollettino d'Informazione
sui Farmaci**

Agenzia Italiana

del Farmaco

Via della Sierra Nevada, 60

00144 Roma

Fax 06 597 84 657

bif@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.it

© Agenzia Italiana del Farmaco

La riproduzione
e la divulgazione
dei contenuti del Bif
sono consentite fatti salvi
la citazione della fonte
e il rispetto dell'integrità
dei dati utilizzati.

Autorizzazione
del Tribunale di Roma
n. 401 del 20/11/2008.

Questo numero
è stato chiuso
a novembre 2009.

Ringraziamenti

A questo numero hanno contribuito
come autori o collaboratori

A. Addis

G. Angiello

V. Antenucci

R. Bertini Malgarini

L. Braghiroli

F. Calò Carducci

L. Campitelli

P. Cascioli

B. Cerilli

M. Ciofi degli Atti

G. Conti

C. Cupani

E. Fabbri

S. Fabiani

F. Ferrazin

P. Folino Gallo

An. Gasparini

Ar. Gasparini

C. Giambi

A.R. Marra

C. Mennini

G. Morace

D. Morlino

D. Motola

S. Petraglia

C. Pini

G. Pontrelli

P. Porcelli

S. Pulciani

G. Rasi

F. Ravaioli

F. Rocchi

P. Rossi

S. Salmaso

C. Santuccio

E. Scriven

A. Simonetti

P. Siviero

L. Tartaglia

A. Tozzi

F. Trotta

M. Verna

Influenza A(H1N1). I vaccini, gli antivirali e la farmacovigilanza

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) promuove l'impiego sicuro ed appropriato dei medicinali a tutela del diritto alla salute garantito dall'articolo 32 della Costituzione.

Nell'ambito degli interventi di prevenzione e contenimento dell'attuale pandemia influenzale causata dal virus A(H1N1), l'AIFA fornisce il proprio contributo alle azioni di sanità pubblica attraverso l'uso razionale dei farmaci disponibili, quali vaccini e antivirali. In particolare, per i vaccini e per gli antivirali è prevista 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.

L'AIFA che, in base al Decreto legislativo 219/2006, 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 (vedi pag. 181).

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.

Per la realizzazione delle attività di farmacovigilanza a livello nazionale l'AIFA si avvale della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che collega tra loro e con l'AIFA stessa le strutture sanitarie, le Regioni, i Centri Regionali di Farmacovigilanza e le aziende sanitarie. L'accesso alla rete è riservato ad utenti abilitati, nello specifico i Responsabili di Farmacovigilanza delle ASL, delle Aziende Ospedaliere e degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, che ricevono le segnalazioni dagli operatori sanitari e provvedono alla codifica dei dati e al loro inserimento nel database nazionale. **bif**

Nell'edizione online di questo numero i collegamenti ipertestuali alle fonti e ad altri documenti citati nel testo sono attivi. •

Fonte: www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primo_piano043.html

Rapporto sull'influenza A(H1N1) in Italia al 17 novembre 2009

• Sono state vaccinate al 17 novembre	circa 167.680 persone
• Percentuale di vittime in rapporto al totale dei malati di nuova influenza A	0,0038 per cento
• Totale vittime correlate alla nuova influenza A	58
• Casi che necessitano di assistenza respiratoria	205
• Percentuale dei casi che necessitano di assistenza respiratoria in rapporto al totale dei malati	0,0134 per cento

Sorveglianza dell'epidemia

Casi e incidenza

In base ai dati del sistema di sorveglianza Influnet basato sui medici sentinella, i casi di influenza settimanali stimati nella 45^a settimana (2-8 novembre) sono circa 736.000. In totale dal 19 ottobre, giorno di avvio della sorveglianza Influnet, all' 8 novembre, sono stimati 1.526.000 casi nel nostro Paese.

Le Regioni dove si registra la più ampia diffusione del virus sono le Marche con un'incidenza del 2,9 per cento seguite da Emilia Romagna (1,8), Lazio (1,7), Abruzzo (1,6) e Campania (1,6).

I più colpiti sono bambini e adolescenti, da zero a 14 anni, con un'incidenza pari al 3,6 per cento (2,6 nei più piccoli da zero a 4 anni e 4,2 per cento dai 5 ai 14). Tra i giovani e gli adulti dai 15 ai 64 anni l'incidenza dell'influenza è dello 0,7 per cento mentre tra le persone dai 65 anni in su è lo 0,1 per cento.

Casi che necessitano di assistenza respiratoria

Le Regioni hanno segnalato fino ad oggi al Ministero 405 ricoveri in ospedale per complicanze di cui 205 che richiedono cure di alta specializzazione e assistenza respiratoria: una quota pari allo 0,0134 per cento del totale stimato delle persone che hanno contratto la nuova influenza A.

Vittime correlate all'influenza A

La percentuale delle vittime correlate all'influenza A è lo 0,0038 per cento dei malati, contro lo 0,2 per cento delle vittime correlate alla normale influenza. Va considerato che essendo la percentuale delle vittime calcolata considerando i casi clinici segnalati al sistema di sorveglianza, poiché questi sono molto probabilmente sottostimati, il valore potrebbe essere addirittura inferiore alla stima sopra riportata.

Alle ore 16,00 del 17 novembre le vittime correlate alla nuova influenza A sono 58. Tale numero comprende i casi per i quali le autorità sanitarie regionali hanno confermato l'accertamento dell'infezione da nuovo virus A/H1N1. Tutti i soggetti, tranne tre, presentavano gravi patologie pregresse.

Notizie di un numero maggiore di casi si riferiscono a pazienti deceduti per i quali viene posto il sospetto che abbiano avuto tale infezione, ma i risultati delle indagini di laboratorio per la conferma sono ancora in corso.

Vaccinazione della popolazione

Vaccinati

In base a dati parziali pervenuti all'Istituto Superiore di Sanità sono state vaccinate al 17 novembre circa 167.680 persone, sulla base della pianificazione della campagna prevista da ciascuna Regione.

In particolare le Regioni sono state sollecitate a vaccinare con la maggiore rapidità le donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza e i soggetti dai 6 mesi ai 64 anni appartenenti alle categorie a rischio per patologie preesistenti, con priorità assoluta per i bambini appartenenti a tali categorie.

Distribuzione

Nella giornata del 16 novembre si è conclusa la quarta tranche di consegne di vaccini pandemici, con distribuzione complessiva alle Regioni e Province Autonome di circa 3 milioni di dosi in vario tipo di confezionamento (monodosi e pluridosi). La consegna dei vaccini pandemici è cominciata lo scorso 12 ottobre; nella prossima set-

Situazione in Italia

Totale vittime		58
Regione	Campania	23
	Lombardia	7
	Emilia Romagna	7
	Piemonte	4
	Lazio	5
	Marche	1
	Molise	2
	Puglia	1
	Sicilia	2
	Toscana	2
	Umbria	3
	Veneto	1

Situazione europea (fonte ECDC)

Totale vittime		515
di cui	Gran Bretagna	186
	Spagna	88
	Francia	59

Situazione mondiale (fonte ECDC)

Totale vittime		7092
di cui	Brasile	1368
	Stati Uniti d'America	1123
	Argentina	600

timana potrà avere inizio la consegna di altre 597.300 dosi in confezioni pluridose (quinta consegna), al termine della quale il quantitativo di vaccini pandemici distribuito alle Regioni e Province Autonome sarà complessivamente di oltre 3,7 milioni.

La Conferenza Stato-Regioni ha raggiunto il 5 novembre un'Intesa in base alla quale entro fine novembre verranno consegnate 5 milioni di dosi di vaccino in vari tipi di confezionamento. Ciò consente la programmazione della offerta attiva, da parte delle Regioni, della vaccinazione pandemica a tutti i soggetti a rischio individuati dalle Ordinanze ministeriali.

Sono state già comunicate alle Regioni le quote di vaccino – in confezione monodose e pluridose – che saranno oggetto delle consegne programmate fino al 20 novembre, al termine delle quali le dosi consegnate saranno oltre 3,7 milioni.

Azioni di governo

Aggiornamenti

- **9 novembre 2009:** è stata diffusa alle Regioni e Province Autonome la circolare ministeriale del 6 novembre "Vaccinazione contro l'influenza pandemica da virus AH1N1v: aggiornamento indicazioni schedula vaccinale e modalità somministrazione e indicazioni in caso di patologie autoimmuni", che fornisce indicazioni per la somministrazione di una dose unica di vaccino pandemico ai soggetti dai 10 ai 64 anni e di due dosi di vaccino pandemico, a distanza di tre settimane l'una dall'altra, nei soggetti dai 6 mesi ai 9 anni.
- **9 novembre 2009:** il Ministero ha inviato al Coni e agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e Province Autonome una nota sulle raccomandazioni "ad interim" per la riduzione del rischio di infezioni da virus influenzali in centri sportivi.

Il Punto

L'Organizzazione Mondiale della Sanità l'11 giugno 2009 ha dichiarato lo stato di pandemia influenzale con il passaggio alla fase di massima allerta.

L'infezione è causata da un nuovo virus influenzale A/H1N1 che si è diffuso da marzo 2009 a partire dal Messico in tutto il mondo.

Il Governo ha immediatamente assunto tutte le misure per fronteggiare la diffusione della nuova influenza A e tutelare la salute dei cittadini.

Il Ministero ha istituito il 24 aprile un'apposita Unità di Crisi presieduta dal Viceministro Ferruccio Fazio. Ecco le principali azioni.

- **Controlli e contenimento fase iniziale**

Nella prima fase della diffusione della malattia sono state applicate tutte le misure di controllo e contenimento dell'infezione atte a limitare il diffondersi del virus. Ciò ha evitato nel nostro Paese una prima ondata epidemica prima dell'estate 2009 che invece si è verificata in altri Paesi europei. Tra le misure di prevenzione più efficaci si ricorda la pronta identificazione dei casi nei viaggiatori provenienti da zone affette, la profilassi dei loro contatti stretti, la promozione delle regole di igiene e protezione individuali come il lavaggio delle mani.

- **Vaccinazione della popolazione**

Il Governo ha predisposto una strategia vaccinale per fronteggiare l'ondata epidemica di nuova influenza A (H1N1) in atto nella stagione influenzale 2009-2010 ed eradicare l'epidemia da nuovo virus A(H1N1) nel nostro Paese. È prevista la vaccinazione del 40% della popolazione italiana a partire dai lavoratori dei servizi essenziali, come il personale sanitario, e delle categorie a rischio di complicanze (bambini e adulti con malattie croniche nella fascia di età dai 6 mesi ai 64 anni, donne in gravidanza nel secondo e terzo trimestre). È attivo il monitoraggio della campagna vaccinale.

- **Scorte farmaci antivirali**

Il Ministero dispone di quaranta milioni di dosi di farmaci antivirali, tre dei quali sotto forma di principio attivo in polvere che, mano a mano che sono progressivamente incapsulate dall'Istituto Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, sono distribuite alle Regioni. Il Ministero ha inoltre emanato raccomandazioni puntuali per l'uso corretto degli antivirali.

- **Gestione casi gravi**

Il Ministero ha fornito un primo orientamento agli operatori nella gestione delle forme gravi e complicate di influenza da nuovo virus A(H1N1) e promosso presso le Regioni e Province autonome l'identificazione dei centri a cui far afferire i pazienti colpiti da insufficienza respiratoria acuta. Vengono inoltre definiti i criteri per la gestione dei pazienti, in particolare riguardo l'accesso alla terapia intensiva e il successivo percorso all'interno dei centri di terapia intensiva che compongono le reti regionali.

- **Sorveglianza dell'epidemia**

A partire dal 19 ottobre 2009, la sorveglianza dell'influenza è basata sul sistema Influnet, che raccoglie i casi della rete dei medici sentinella registrati tra i propri assistiti, nonché i dati sui virus circolanti dalla rete dei laboratori accreditati. L'Istituto Superiore di Sanità effettua inoltre conferme a campione dei casi clinici e l'approfondimento virologico delle forme gravi per monitorare l'insorgere di possibili resistenze ai farmaci antivirali e registrare eventuali mutazioni del virus pandemico.

Il Ministero effettua inoltre il monitoraggio dei casi ospedalizzati, delle forme gravi e dei decessi.

- **Sorveglianza sentinella degli accessi ai Pronto Soccorso**

Il Ministero e l'Istituto Superiore di Sanità hanno avviato in collaborazione con le Regioni una specifica sorveglianza degli accessi ai Pronto Soccorso. I dati saranno trasmessi su base settimanale.

- **Farmacovigilanza**

Nell'ambito degli interventi coordinati dall'Unità di crisi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha predisposto un Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali. Il sistema è attivo dal mese di ottobre. **bif**

Per saperne di più

Tutte le informazioni sull'azione di governo, le domande e le risposte più frequenti, le norme e i documenti utili per gli operatori su www.ministerosalute.it, giochi e test interattivi per conoscere e combattere meglio il virus A/H1N1 sul sito www.fermailvirus.it Informazioni anche via telefono chiamando il **Call center 1500** del Ministero, attivo dal lunedì al venerdì, dalle ore 8.00 alle 18.00. •

Fonte: www.salastampa.ministerosalute.it/imgs/C_17_comunicati_2567_testo.rtf

“Kit” per la vaccinazione pandemica

Il Piano per la rilevazione della copertura vaccinale del vaccino pandemico con le modalità di registrazione ed altro materiale predisposto per la vaccinazione sono stati assemblati nel kit che viene pubblicato (vedere link in calce) e che è disponibile anche sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità.

	
CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>

Materiali predisposti dal CNESPS

- 1. Piano per la rilevazione della copertura vaccinale del vaccino pandemico con le modalità di registrazione, flusso di trasmissione e tabelle raccolta dati:**
inizio previsto per il primo report 28 ottobre 2009 comprensivo delle due settimane precedenti (dal 19 al 25 ottobre e dal 12 al 18 ottobre 2009).
- 2. Selezione dei codici di esenzione ticket**
(Fonte: Ministero del Lavoro, Salute e Politiche sociali) che le Regioni dovrebbero condividere, in modo da individuare tutti le stesse patologie croniche selezionate dal database regionale delle esenzioni, in modo da definire in modo univoco a livello nazionale le categorie a rischio.

Materiali predisposti dall'AIFA

- 3. Piano di farmacovigilanza** http://www.agenziafarmaco.it/allegati/piano_farmaco_09092009.pdf
- 4. Raccomandazioni per la vaccinazione, quando effettuarla, come effettuarla, quando differirla, etc.**
- 5. Riassunto delle caratteristiche del vaccino**
http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/riassunto_vaccini.html
- 6. Scheda anamnestica e consenso informato**
http://www.agenziafarmaco.it/allegati/modulo_prevaccino_151009.pdf
contenente:
 - Informativa per il paziente con il riassunto delle caratteristiche del vaccino FOCETRIA
 - Scheda anamnestica prevaccinale da compilare prima della somministrazione di ogni dose
 - Modello nazionale di consenso informato (da far firmare e acquisire prima della somministrazione di ogni dose)
- 7. Modalità di segnalazione di sospette reazioni avverse ai vaccini pandemici**
http://www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/segnalazioni_vaccini.html
- 8. Scheda di segnalazione sospetta reazione avversa ai vaccini pandemici**
- 9. Elenco e definizioni standard di caso (Brighton Collaboration) disponibili degli eventi avversi di interesse** http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition___guidelines.html
- 10. Riferimenti e contatti del responsabile di FV della propria struttura e del referente per la prevenzione**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/kit_vaccino_301009.pdf

L'EMA raccomanda l'autorizzazione dei vaccini

(25 settembre 2009)

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato alla Commissione Europea di rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio di due vaccini contro l'influenza A(H1N1) (influenza suina). I vaccini sono uno degli strumenti più importanti nella gestione di un'influenza pandemica, in quanto aiutano a ridurre malattia e decessi inducendo una protezione immunitaria contro il virus. Al fine di assicurare che i vaccini autorizzati siano disponibili nei prossimi mesi autunnali ed invernali prima dell'inizio della stagione influenzale, il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia ha svolto questa valutazione in tempi rapidi. I vaccini in questione sono Focetria (Novartis) e Pandemrix (GlaxoSmithKline). Le decisioni da parte della Commissione Europea sulle autorizzazioni all'immissione in commercio valide per tutta l'Unione Europea sono attese a breve. Le strategie di vaccinazione sono decise dai governi in ogni Stato Membro dell'UE, tenendo in considerazione le informazioni fornite dall'EMA riguardo ciascun vaccino. Il Comitato attualmente raccomanda una schedula vaccinale di due dosi, somministrate ad un intervallo di tre settimane, per gli adulti, incluse le donne in gravidanza, e per i bambini dai sei mesi di età. Il Comitato conviene inoltre che vi siano dati preliminari che suggeriscono che una singola dose possa essere sufficiente negli adulti. L'EMA è in attesa di ulteriori informazioni provenienti dagli studi clinici in corso e nei prossimi mesi queste raccomandazioni potranno essere aggiornate.

Focetria e Pandemrix sono stati autorizzati usando il così detto approccio "mock-up". Questo approccio ha permesso lo sviluppo e l'autorizzazione di tali vaccini in anticipo rispetto alla pandemia in corso, basandosi sulle informazioni generate con un differente ceppo virale potenzialmente in grado di causare una pandemia (un ceppo del virus influenzale H5N1). Nel momento in cui il virus A(H1N1)v, che è responsabile della pandemia, è stato identificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, i produttori hanno potuto includerlo nei vaccini mock-up per preparare i vaccini pandemici finali.

Decine di anni di esperienza con i vaccini per l'influenza stagionale indicano che l'inserimento di un nuovo

ceppo in un vaccino non dovrebbe influire sostanzialmente sulla sicurezza o sul livello di protezione offerta dal vaccino. La raccomandazione del Comitato ad autorizzare questi due vaccini è basata sulle informazioni relative alla qualità, sicurezza ed immunogenicità, incluse informazioni su studi clinici in più di 6000 soggetti, generati all'epoca dell'autorizzazione dei vaccini mock-up, come pure sulle informazioni relative al cambio del ceppo virale da H5N1 a H1N1.

Ulteriori studi clinici in adulti e bambini sono attualmente in corso e altri risultati saranno disponibili da ottobre/novembre 2009 in poi.

I vaccini raccomandati per l'autorizzazione, Focetria e Pandemrix, contengono "adiuvanti" (sostanze che amplificano la risposta immunitaria in modo che possa essere usato un minor quantitativo di materiale virale in ogni dose di vaccino). Gli adiuvanti sono stati ampiamente usati nella produzione dei vaccini ed hanno un buon grado di sicurezza. L'adiuvante presente in Focetria è stato usato dal 1997 in più di 45 milioni di dosi in un altro vaccino influenzale. L'adiuvante presente in Pandemrix è stato valutato in studi clinici che hanno coinvolto diverse migliaia di soggetti.

Come con tutti i medicinali, reazioni avverse rare possono essere rilevate solo una volta che i vaccini sono stati usati in un ampio numero di persone. L'EMA ha richiesto ai produttori dei vaccini di implementare dei piani di sorveglianza per monitorare attivamente e valutare la sicurezza dei vaccini non appena saranno utilizzati nell'Unione Europea, in modo che si possa intervenire al più presto possibile se dovesse emergere un problema di sicurezza. Come parte di questa attività i produttori sono impegnati a condurre studi di sicurezza post-autorizzativi in circa 9000 soggetti per ogni vaccino.

Il Comitato continuerà a valutare tutte le informazioni che diverranno disponibili e a fare ulteriori raccomandazioni, se necessario, per assicurare che i benefici di questi vaccini superino i loro rischi, sempre tenendo in considerazione la diffusione e la severità della pandemia.

Altre domande (di registrazione) sono ancora sotto revisione, incluso un ulteriore vaccino mock-up. **bif**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/comunicato_emea_h1n1250909.pdf
www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primopiano045.html

Una o due dosi: un aggiornamento dall'EMEA

(23 ottobre 2009)

Il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), pur confermando la posizione formale circa la somministrazione di due dosi, ha tuttavia riconosciuto la presenza di dati per Pandemrix e Focetria che indicherebbero, per gli adulti sani tra i 18 e i 60 anni, l'efficacia della somministrazione di una sola dose di vaccino, rimandando alle autorità nazionali la decisione circa la strategia vaccinale.

In Italia l'autorizzazione all'immissione in commercio dell'AIFA già consente al Ministero della Salute di prevedere la somministrazione di una sola dose di vaccino.

Fonte: www.agenziafarmaco.it/AREA_STAMPA/com_stampa_067.html

I vaccini influenzali pandemici autorizzati con procedura "core dossier"

La nota esplicativa dell'EMA

(24 settembre 2009)

Obiettivi

La Commissione Europea (CE) e l'EMA (European Medicines Agency), nell'ambito della pianificazione della preparazione ad una pandemia influenzale, hanno previsto una procedura specifica per consentire, durante il periodo interpandemico, la presentazione e la valutazione di dossier pandemici primari¹ (relativi a vaccini prototipo) e il rilascio di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) da utilizzare solo nel caso di una pandemia ufficialmente dichiarata (Fase 6 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS). La procedura prevede la valutazione in corsia veloce (*fast track assessment*), quale semplice variazione dell'AIC già rilasciata, dei dati relativi alla sostituzione del ceppo contenuto nel vaccino prototipo con quello pandemico raccomandato.

Scopo di questo documento è di fornire dettagli sul razionale scientifico che il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA) ha utilizzato per giungere alle sue conclusioni sul rapporto rischio-beneficio dei vaccini in questione, seguendo le procedure aggiornate per la sostituzione del ceppo pandemico A(H1N1)v. Il documento considera inoltre diversi aspetti delle condizioni d'uso di questi vaccini. In particolare viene chiarito quale sia stato il razionale del CHMP nel considerare, come presupposto per l'approvazione dei vaccini pandemici, l'estrapolazione dei dati ottenuti dagli studi clinici condotti utilizzando i vaccini prototipo, enfatizzando soprattutto le questioni attinenti a gruppi specifici di popolazione, quali l'uso in età pediatrica e durante la gravidanza.

1. Il dossier pandemico primario (**core pandemic dossier**) contiene i dati di qualità, non clinici e clinici relativi al prototipo del vaccino influenzale pandemico (**mock-up vaccine**). Ad eccezione degli antigeni virali, il vaccino prototipo ha le stesse caratteristiche del vaccino pandemico finale (quello contenente gli antigeni del ceppo che è causa della pandemia in atto). Il vaccino prototipo è preparato utilizzando un ceppo differente da quelli normalmente circolanti nel periodo interpandemico, in modo da poterne valutare l'immunogenicità in una popolazione con quote minime o assenti di una preesistente immunità specifica dosabile.

Premessa

Una pandemia influenzale è una epidemia globale di influenza che si verifica in conseguenza della diffusione di un ceppo di tipo A nei confronti del quale la maggioranza della popolazione, o la maggioranza dei soggetti appartenenti ad alcune classi di età, è poco o per nulla immune. Le epidemie stagionali di influenza sono causate da ceppi A e B strettamente correlati a quelli circolati negli anni precedenti, per cui gran parte della popolazione può risultare almeno parzialmente immune ad uno o più di questi virus. Al contrario, i virus A che causano pandemie sono antigenicamente distinti dai ceppi in circolazione durante le epidemie stagionali e sono sottotipi o del tutto nuovi o discendenti da sottotipi che non hanno circolato nella popolazione da un lungo periodo di tempo.

Nell'aprile 2009, è stato identificato e caratterizzato un nuovo ceppo di influenza umana A(H1N1)v.

L'11 giugno 2009 l'OMS ha dichiarato la Fase 6 della pandemia influenzale, che riflette l'elevata trasmissione del virus da persona a persona in diverse regioni dell'OMS. La malattia è stata identificata dall'OMS e dalle altre agenzie internazionali come **pandemia (H1N1) 2009**, mentre per il virus è stata scelta la denominazione **influenza A(H1N1)v** (dove v indica la variante).

L'infettività del ceppo virale A(H1N1)v è stata stimata essere più alta di quella dei ceppi stagionali recentemente circolanti a causa dei più bassi livelli di immunità preesistente nella popolazione. Le stime attuali dell'incidenza dei casi da virus A(H1N1)v durante la prima, maggiore ondata di infezione, variano approssimativamente dal 10 al 30% nelle differenti aree geografiche. Conseguentemente, c'è da attendersi che, nel periodo pandemico, il numero reale delle infezioni clinicamente apparenti, quello dei casi che richiedono l'ospedalizzazione e quello dei decessi saranno più alti di quelli che sono stati osservati negli anni recenti per l'influenza stagionale. Queste stime possono cambiare (per eccesso o per difetto) durante il corso della pandemia.

Il corso di ogni pandemia è influenzato dalle caratteristiche del virus, non escludendo di considerare tutte le

mutazioni di minore entità (*drift*) che si verificano durante il periodo pandemico ed il grado di immunità preesistente nei diversi segmenti di popolazione. L'incidenza e la mortalità variano di conseguenza da una pandemia all'altra. La gravità della malattia può anche cambiare durante la pandemia, così come può differire in rapporto all'età e alle eventuali sottostanti condizioni che predispongono alle complicazioni dell'infezione.

Finora, nell'attuale pandemia solo il 2% dei casi confermati è occorso in soggetti al di sopra dei 65 anni. In Europa, l'età mediana di coloro che hanno contratto l'infezione durante un viaggio è stata di 25 anni e di 13 anni in quelli contagiati nel proprio Paese. Quasi l'80% dei casi si sono verificati negli individui al di sotto dei 30 anni di età. I decessi sono stati registrati sia nei soggetti precedentemente sani che in quelli con condizioni sottostanti, come un'eventuale gravidanza, che potrebbero predisporre alle complicazioni dell'influenza. Per maggiori informazioni sulle caratteristiche cliniche della malattia causata dal virus influenza A(N1H1)v si prega di consultare il *Risk Assessment report* aggiornato disponibile sul sito dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)².

Considerata la minaccia per la salute pubblica, l'obiettivo del CHMP è stato quello di assicurare che vaccini basati su una solida valutazione dei dati fossero resi disponibili non appena possibile, prima dell'inizio della stagione influenzale 2009-2010 nell'emisfero settentrionale.

Due autorità regolatorie non europee, la statunitense Food and Drug Administration (FDA) e l'Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), hanno recentemente approvato vaccini non adiuvati per A(H1N1)v.

L'approvazione dei dossier primari basati su vaccini prototipo

La procedura di valutazione in corsia veloce (*fast track assessment*) per i vaccini influenzali pandemici può essere utilizzata solo dopo che l'OMS e l'Unione Europea (UE) abbiano ufficialmente dichiarato la pandemia (Fase 6 OMS), ed è guidata da documenti di riferimento specifici³. La procedura prevede la presentazione e la valutazione di un dossier primario (*core dossier*) pandemico durante il pe-

riodo interpandemico, a cui fa seguito la valutazione in corsia veloce dei dati relativi alla sostituzione del ceppo contenuto nel vaccino prototipo con quello pandemico raccomandato, da attuare come variazione dell'AIC.

Questi documenti sono basati su un approccio "*proof of principle*" (dimostrazione della validità del principio) secondo il quale i dati di sicurezza e di immunogenicità sono ottenuti utilizzando una formulazione di vaccino prototipo che contiene sottotipi di influenza A nei confronti dei quali la maggioranza della popolazione è vergine (*naïve*). Gli stessi dati possono quindi essere estrapolati alla medesima formulazione quando contiene il ceppo pandemico A(H1N1)v.

Questi principi sono basati sui seguenti presupposti:

- È atteso che la risposta immunitaria a uno specifico vaccino prototipo, contenente un ceppo verso il quale i soggetti compresi entro un determinato intervallo di età sono immunologicamente vergini, predica la risposta evocata, in una popolazione paragonabile, dal medesimo vaccino, nella medesima formulazione, nel caso contenga una variante dello stesso sottotipo oppure un sottotipo differente di influenza A.
- È atteso che i dati di sicurezza ottenuti negli studi clinici utilizzando uno specifico vaccino prototipo predicano il profilo di sicurezza osservato, in una popolazione paragonabile, con la medesima formulazione nel caso contenga una variante dello stesso sottotipo o un diverso sottotipo di influenza A.
- Il vaccino influenzale pandemico prototipo è una copia del futuro vaccino influenzale pandemico sia per quanto attiene alla formulazione della composizione (componente antigenica, eccipienti e sistema adiuvante, se utilizzato), che alla produzione e ai controlli. Il vaccino prototipo è prodotto nello stesso modo del vaccino influenzale pandemico finale, ma non contiene gli antigeni del ceppo pandemico effettivo.

I processi produttivi e la formulazione dei vaccini prototipo sono frutto dell'esperienza precedentemente acquisita. Infatti, per quanto è possibile, essi sono stati basati sulle metodologie consolidate relative alla produzione dei vaccini influenzali stagionali o su metodologie per molti versi simili ad esse. Il ricorso a processi consolidati offre il vantaggio, rispetto a metodi di produzione e formulazioni completamente nuovi, di poter utilizzare l'esperienza acquisita dai produttori e i dati che sono già disponibili.

Basandosi su questi principi fondamentali, la soluzione *mock-up/core dossier* permette di innestare il ceppo pandemico in un vaccino già autorizzato e rende quindi

2. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

3. Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (CPMP/VEG/4986/03). Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisations Application (CPMP/VEG/4717/03).

possibile la rapida approvazione del vaccino pandemico, consentendo prendere in considerazione tutti i dati ottenuti con il corrispondente vaccino prototipo insieme a quelli specifici propri del ceppo pandemico.

Nelle settimane e nei mesi a venire, sono attesi ulteriori dati clinici per le versioni pandemiche A(H1N1)v di ciascuno dei vaccini approvati grazie alla procedura dei dossier primari. I dati provenienti dagli studi clinici in corso o programmati, e specificati nei piani concordati di farmacovigilanza e di gestione del rischio (*risk management plans, RMPs*), saranno esaminati non appena disponibili. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) sintetizza i dati clinici attuali e sarà aggiornato in tempo reale mano a mano che i nuovi dati saranno presentati e valutati.

Estrapolazione ai vaccini pandemici A(H1N1)v delle esperienze acquisite con i vaccini prototipo

Nei tre dossier primari che hanno portato all'approvazione di un vaccino prototipo, quasi tutti i dati clinici sono stati ottenuti utilizzando formulazioni vaccinali che includevano un ceppo di influenza A(H5N1). Per ciascuno dei tre vaccini sono stati trattati negli studi clinici approssimativamente 500-5000 soggetti.

Le considerazioni che consentono di estrapolare i dati clinici comprendono i seguenti punti:

- a.** i dati di immunogenicità disponibili per i vaccini prototipo approvati sono stati generati utilizzando un ceppo verso il quale la maggioranza dei soggetti era immunologicamente vergine, sulla base dei risultati dei test di inibizione dell'emoagglutinazione eseguiti prima della vaccinazione e, nella maggior parte degli studi, la maggioranza risultava vergine anche ai test di neutralizzazione. Quindi, i vaccini prototipo H5N1, in una certa misura, rappresentano in termini di immunogenicità attesa la simulazione più impegnativa per un potenziale vaccino pandemico;
- b.** è atteso che i profili di sicurezza osservati con i vaccini prototipo siano generalmente applicabili alle corrispondenti formulazioni contenenti il ceppo pandemico A(H1N1)v. Le reazioni avverse rare che potrebbero essere specifiche per il ceppo pandemico A(H1N1)v potranno essere valutate solo durante il suo utilizzo estensivo e attraverso il follow up post-marketing.

Secondo tutti i dati preliminari disponibili sui vaccini A(H1N1)v, adiuvati e non adiuvati, la risposta immunitaria osservata dopo somministrazione di una dose singola in adulti sani (almeno di 18 anni e per lo più al di sotto dei 60) è di entità superiore a quella osservata dopo

single dosi di vari vaccini H5N1. La risposta osservata a seguito di una singola dose di vaccino A(H1N1)v sembra sufficiente a raggiungere, nella maggioranza dei soggetti, una risposta immunitaria che sarebbe considerata accettabile per un vaccino influenzale stagionale. Questo potrebbe riflettere un qualche grado di memoria immunitaria per il ceppo pandemico esistente in una quota di adulti e/o una differente immunogenicità dei due ceppi. Se questi dati preliminari fossero confermati, indicherebbero la possibilità che una dose singola, almeno negli adulti, può produrre una risposta immunitaria di livello simile a quella osservata dopo due dosi di vaccini H5N1. Ancora non è noto se lo stesso tipo di risposta sarà osservata nei bambini.

Basandosi su tutte le precedenti considerazioni, ci si deve aspettare che l'inserimento del ceppo pandemico A(H1N1)v nella formulazione di uno specifico vaccino non abbia un effetto sostanziale sulla sicurezza. Allo stesso modo, ci si aspetta che la risposta immunitaria sia di entità non inferiore a quella evocata con il corrispondente vaccino prototipo, quando somministrati in gruppi di popolazione simili.

È necessario tener conto del fatto che l'attesa di dati clinici definitivi sui vaccini A(H1N1)v potrebbe ritardare significativamente la disponibilità.

Occorre considerare che il beneficio per la salute pubblica, derivante dal rilascio di autorizzazioni di vaccini A(H1N1)v, basate su tutti i dati attualmente disponibili, giustifica l'utilizzazione di questi vaccini conformemente al loro RCP.

Valutazione dei dati (revisione ciclica - rolling review)

La Commissione e l'EMEA hanno adottato misure preparatorie e temporanee per consentire la valutazione accelerata delle domande di AIC dei vaccini pandemici A(H1N1)v e delle relative variazioni. In pratica, il meccanismo che è stato stabilito prevede che, mano a mano che i dati vengono resi disponibili dalle case farmaceutiche, essi siano tempestivamente esaminati per mezzo di ripetute, sollecite valutazioni. È stato quindi stabilito che questo processo periodico sia svolto prevedendo, per i singoli vaccini, l'identificazione anticipata di cicli di revisione di due settimane, con corrispondenti scadenze per la presentazione della documentazione.

I *Rapporteurs* e *Co-Rapporteurs* e i Membri del Core Expert group sono stati selezionati nell'ambito del network

europeo di esperti nel campo dei vaccini. Tutti questi esperti fanno parte dell'EMEA Task Force (ETF) che comprende, inoltre, i rappresentanti di altri organismi quali i presidenti del CHMP, del Biologics Working Party (BWP), del Vaccine Working Party (VWP), del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) e del Paediatric Committee (PDCO)⁴, gli *assessors* clinici principali dei team di *Rapporteur* e altri esperti competenti in qualità, virologia, epidemiologia, non clinica, clinica, pediatria e farmacovigilanza/gestione del rischio.

Attraverso questo processo, i dati di qualità, non clinici, clinici, di farmacovigilanza/RMP e le informazioni destinate al medico (RCP) e al paziente (foglio illustrativo, etichettatura) vengono presentati dai Titolari di AIC (*Marketing Authorisation Holders*, MAHs) e sono revisionati ciclicamente dall'ETF/CHMP per i vaccini pandemici prototipo, fino ad arrivare, una volta che i dati siano considerati adeguati e sufficienti, alla formale presentazione delle domande di variazione finalizzate ad includere il ceppo pandemico A(H1N1)v nel dossier primario, in sostituzione del virus H5N1 considerato nell'AIC (*mock-dossier*) originale.

Per ognuno dei vaccini prototipo, la domanda di variazione dell'AIC per l'inserimento del ceppo pandemico A(H1N1)v è stata presentata il 22 settembre 2009 e grazie ad una revisione accelerata, dell'insieme di tutti i dati sottoposti, da parte del CHMP, che ha tenuto conto sia delle valutazioni effettuate durante i precedenti cicli di revisione reiterata, sia del concetto di dossier prototipo e dell'estrapolazione dei dati disponibili, quando possibile, il CHMP stesso è stato in grado di adottare opinioni positive per Pandemrix e Focetria il 24 settembre e per Celvapan il 1 ottobre 2009, raccomandando l'autorizzazione delle variazioni dell'AIC e identificando specifici obblighi per il MAH.

Attività di gestione del rischio e di sorveglianza post-marketing

Al fine di avere scorte di vaccini pandemici sufficienti a dare inizio alla vaccinazione in Europa a partire dal quarto trimestre 2009, prima dell'inizio della stagione influenzale nei prossimi mesi autunnali e invernali, ed avendo presente i tempi necessari per la produzione del vaccino e anche il grande numero di dosi richieste dalle Autorità sanitarie mondiali, i produttori hanno cominciato la produzione e il confezionamento non appena i necessari ceppi e reagenti sono stati resi disponibili dall'OMS.

Come conseguenza dell'imperativa necessità di avviare la produzione il più presto possibile, i lotti iniziali e i vari documenti informativi utilizzati (ovvero, il foglio illustrativo, l'etichettatura, ecc.) corrisponderanno a quanto approvato a quel dato momento, prendendo in considerazione la mancanza di certezze sulle forniture globali e anticipando le conclusioni del CHMP riguardanti sia la valutazione definitiva delle domande di variazione relative all'introduzione del ceppo pandemico sia il perfezionamento delle raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari (*Healthcare Professionals*, HCPs). Data l'eccezionale circostanza di dover assicurare che i vaccini autorizzati siano resi disponibili il più presto possibile, è stato concordato che questo approccio è da considerare accettabile.

Una gran quantità di dati sulla sicurezza e sull'efficacia sarà ricevuta, in brevissimo tempo, successivamente all'autorizzazione iniziale della variazione di ceppo pandemico. Per questo, è fondamentale che in aggiunta ai normali strumenti di comunicazione dedicati agli operatori sanitari, siano introdotti sistemi addizionali per integrare le modalità usuali, nella prospettiva di una progressione molto dinamica delle conoscenze relative all'uso dei vaccini e all'evoluzione della pandemia. Essi devono includere l'indicazione di siti web contenenti i più recenti aggiornamenti delle informazioni, così come l'invio spontaneo di notizie aggiornate agli HCPs e l'impegno costante nel rafforzamento dei sistemi di tracciabilità dei farmaci e nell'incentivazione delle segnalazioni degli eventi avversi.

Quando gli Stati Membri cominceranno ad utilizzare i vaccini, saranno disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini influenzali A(H1N1)v. Inoltre, a causa delle potenziali mutazioni del virus dell'influenza, si renderà necessaria la sorveglianza dell'efficacia dei vaccini. Il monitoraggio attivo dei vaccini è anche necessario per rilevare e valutare gli eventi avversi conseguenti alla vaccinazione. La frequenza e la gravità di tali eventi saranno bilanciate rispetto ai dati disponibili sull'efficacia di ogni vaccino.

Per lo svolgimento di queste attività è stata decisa una collaborazione europea, tenendo conto del fatto che vaccini differenti possono essere usati nei vari Stati Membri. Il CHMP terrà sotto stretto e costante controllo la progressione della raccolta dei dati.

Durante la campagna di vaccinazione, i dati di sicurezza ed efficacia possono provenire anche da ospedali, istituzioni accademiche di ricerca, network sentinella e altri gruppi. Questi dati sono importanti per l'identifica-

4. www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP_WPs.html

zione e la valutazione di qualsiasi nuova questione dovesse emergere in quel periodo.

Il piano di gestione del rischio di tutti i vaccini autorizzati con procedura centralizzata prevede, per quanto attiene alla sorveglianza post-marketing, le seguenti condizioni da rispettare (*commitments*).

- Per ogni vaccino, l'azienda titolare realizzerà uno studio su 9000 pazienti rappresentativi di tutti i gruppi di età, reclutati all'inizio della campagna di vaccinazione.
- Ciascuna azienda fornirà ogni mese un rapporto cumulativo (un Periodic Safety Update Report [PSUR] semplificato) di tutti gli eventi avversi segnalati dai pazienti e dagli HCPs.
- Gli eventi avversi, al pari degli eventi avversi di speciale interesse (in particolare, i disordini neurologici), che sono stati identificati sulla base dell'esperienza acquisita con vaccini simili, saranno specificamente monitorizzati per i vaccini pandemici.
- I gruppi speciali di popolazione, quali donne in gravidanza, bambini e soggetti immunocompromessi, verranno specificamente monitorizzati, utilizzando registri già esistenti o di nuova creazione e network di operatori sanitari.

L'analisi delle questioni attinenti alla sicurezza, nuove o in evoluzione, verrà effettuata dagli Stati Membri e dall'EMEA sulla base di differenti fonti di dati. L'EMEA produrrà settimanalmente *Reactions Monitoring Reports* sintetizzando le informazioni ricevute da EudraVigilance⁵, per ciascun vaccino, lungo l'arco di una settimana. Questi report saranno comunicati a tutti gli Stati Membri.

La strategia europea per la sorveglianza del rapporto rischio-beneficio dei vaccini influenzali A(H1N1)v è stata elaborata dall'EMEA e dall'ECDC ed è stata approvata dal CHMP nel corso del meeting di settembre 2009. Essa descrive:

- le attività post-autorizzazione da realizzare per la tutela della salute pubblica in rapporto alla somministrazione dei vaccini A(H1N1)v nell'UE.
- Il ruolo e le responsabilità di tutti gli attori coinvolti (aziende farmaceutiche, Stati Membri, Agenzie europee, istituzioni di salute pubblica e centri di ricerca).
- Gli studi da realizzare per assicurare una continua valutazione della sicurezza ed efficacia dei vaccini nei Paesi europei.

Il CHMP è in costante contatto con i partner internazionali di altri Paesi come USA, Canada, Australia e Giappone, per facilitare la rapida individuazione e valutazione di qualunque questione emergente riguardo al rapporto rischio-beneficio dei vaccini.

L'insieme di queste misure assicurerà un monitoraggio post-autorizzazione dei rischi-benefici rapido, efficace e continuo.

Aree di particolare importanza

Adiuvanti

Gli adiuvanti sono utilizzati per amplificare la risposta immunitaria in una popolazione che ci si aspetta sia per la maggior parte priva di memoria immunologica verso gli antigeni, e per incrementare la quantità di vaccino che può essere prodotta (effetto "antigene-risparmio": quando la risposta immunitaria può essere aumentata dall'adiuvante c'è bisogno di una minore quantità di antigene). Il miglioramento delle capacità produttive è in linea con gli sforzi internazionali tesi a rendere disponibile il vaccino a vasti gruppi di popolazione nel mondo e, infatti, l'OMS sostiene l'uso degli adiuvanti come approccio "dose-risparmio" per lo sviluppo dei vaccini pandemici. Altri benefici potenziali, derivanti dall'uso degli adiuvanti includono una migliore protezione-crociata contro i ceppi mutati a causa della deriva antigenica (*antigenic drift*), come suggerito dai risultati ottenuti con i vaccini H5N1.

Due dei tre vaccini pandemici prototipo autorizzati fino ad ora nell'UE contengono sistemi adiuvanti. Focetria (Novartis) contiene MF59C.1, un'emulsione a base di squalene. Pandemrix (GSK Biologicals) contiene AS03, anch'esso un'emulsione a base di squalene.

L'aggiunta nella formulazione dei vaccini prototipo (H5N1) di nuovi sistemi adiuvanti ha migliorato notevolmente la risposta immunitaria prodotta da una certa dose di emoagglutinina (HA) rispetto a quella evocata dalla stessa dose di sola HA. Per esempio, questi due sistemi adiuvanti olio-in-acqua permettono di ridurre la quantità di HA per dose almeno di un fattore da due a quattro (da 7,5 µg a 3,75 µg/dose) rispetto ai vaccini stagionali (contenuto di antigene ceppo-specifico = 15 µg/dose).

- **MF59C.1**

MF59C.1 è un'emulsione olio-in-acqua; l'olio è lo squalene, un componente naturale delle membrane cellulari. Un vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1, Fluad, è stato autorizzato per l'uso negli anziani nell'UE e utilizzato in alcuni Paesi fin dal 1997. Più di 45

5. <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>

milioni di dosi di Flud sono state distribuite a partire dal 1997. Attualmente, ne è in corso la valutazione per l'impiego in età pediatrica.

Studi clinici con diversi vaccini adiuvati con MF59C.1 sono stati realizzati in diversi gruppi di età, inclusi i bambini dai 6 mesi in su, senza che emergessero preoccupazioni per la sicurezza e mostrando altresì un aumento dell'immunogenicità della combinazione antigene più adiuvante. Anche l'esperienza non clinica con MF59C.1, sia da solo che combinato con una varietà di antigeni, è sufficiente e non ha suscitato preoccupazioni.

- **AS03**

L'adiuvante AS03 della GSK è anch'esso un'emulsione olio-in-acqua. La fase oleosa contiene due oli: uno è il medesimo componente principale dell'MF59C.1, lo squalene (un componente naturale delle membrane cellulari); l'altro è il DL- α -tocopherol (la vitamina E). I dati non clinici sono derivati principalmente da studi su roditori e non suscitano preoccupazioni. GSK ha prodotto, con il vaccino prototipo H5N1, una significativa quantità di dati clinici negli adulti e negli anziani e dati limitati nei bambini di 3-9 anni. Il sistema adiuvante AS03 risulta associato a maggiore reattogenicità rispetto alle dosi corrispondenti di sola HA, ma il profilo di sicurezza è ancora considerato accettabile.

Fino ad ora non sono stati individuati segnali di allarme attinenti alla sicurezza che indichino un aumento del rischio di malattie autoimmuni a seguito dell'uso di questi adiuvanti.

Popolazione pediatrica

L'influenza è un'infezione importante tra i bambini. I bambini più piccoli o quelli con patologie croniche hanno un aumentato rischio di complicazioni o di morte per influenza. Durante le epidemie stagionali di influenza, la grande maggioranza dei decessi in eccesso si verifica nella popolazione di 65 anni e più. Tuttavia, l'incidenza dell'influenza durante le epidemie annuali è consistentemente più alta nei bambini e nei giovani adulti. I bambini sono anche le principali sorgenti di influenza nella comunità. Per queste ragioni, alcuni Paesi raccomandano la vaccinazione annuale di routine dei bambini al di sopra dei 6 mesi, mentre altri raccomandano la vaccinazione dei soli bambini che si trovino in condizioni che li rendono a maggiore rischio di complicanze influenzali.

Relativamente all'attuale pandemia A(H1N1)v, l'ECDC ha segnalato che la distribuzione per età osservata è inusuale e differente dall'influenza stagionale, essendo sbi-

lanciata verso i gruppi di età più giovane, con una sottorappresentazione marcata di infezioni nella popolazione al di sopra dei 65 anni di età che assomma solo il 2% dei casi. In Europa, tra i casi riportati, i pazienti tendono ad essere giovani: l'età mediana è di 25 anni in quelli che hanno contratto l'infezione durante un viaggio, e di 13 anni in quelli contagiati nel proprio Paese. Circa l'80% dei casi sono stati riscontrati in individui al di sotto di 30 anni. Sulla base di questi dati l'ECDC, nelle sue raccomandazioni, ha incluso i bambini piccoli (soprattutto quelli al di sotto dei 2 anni) nei gruppi a rischio per l'influenza pandemica 2009 e l'OMS ha inserito i bambini al di sopra di 6 mesi, in particolare quelli con patologie croniche, tra le categorie da vaccinare prioritariamente.

Riassunto dei dati di immunogenicità e sicurezza in pediatria

Relativamente ai vaccini influenzali pandemici, nei bambini sono stati raccolti dati limitati nell'ambito dello sviluppo dei vaccini prototipo, generalmente testando la vaccinazione con un ceppo H5N1. Solo due studi pediatrici sono stati valutati, uno con Pandemrix e uno con Focetria. Per tutti i vaccini pandemici sono attualmente in corso studi pediatrici con A(H1N1)v i cui risultati saranno presto disponibili. I vaccini A(H1N1)v devono essere testati nei bambini in parallelo con gli adulti, ma per i vaccini con un nuovo adiuvante il range di età dipenderà dalle precedenti esperienze con l'adiuvante nella popolazione pediatrica. Con questi vaccini, ci si potrebbe aspettare un moderato incremento della reattogenicità rispetto ai vaccini stagionali non adiuvati.

Pandemrix

L'uso di Pandemrix nella popolazione pediatrica è attualmente supportato da uno studio, H5N1-009, in cui è stato testato il ceppo Vietnam H5N1. Lo studio comprendeva 300 bambini dai 3 ai 9 anni di età e ha valutato il vaccino nella dose intera e a metà dose. Due dosi sono state somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. La risposta immunitaria nel gruppo che ha ricevuto metà dose è stata elevata e paragonabile a quella riscontrata negli adulti. Il profilo di eventi avversi riportato con la dose intera ha mostrato, rispetto alla metà dose, un'aumentata incidenza di sintomi sistemici, inclusa la febbre nel 37% dei casi e valori $\geq 39^\circ\text{C}$ nel 10-14% (diversamente stratificati per classi di età). La frequenza della febbre era più bassa con la metà dose. Pertanto, il CHMP ha concluso che la metà dose è sufficiente per l'uso nei bambini tra i 3 e i 9 anni.

Nessun dato è disponibile nei bambini al di sotto dei 3 anni o in quelli tra 10 e 17 anni. Per i bambini al di sotto dei 3 anni, la scelta del dosaggio adatto dovrebbe tenere

conto dei dati disponibili su sicurezza e immunogenicità ottenuti con l'H5N1 nei bambini di 3-9 anni e, quindi, dovrebbe essere suggerita la metà dose. Per quelli di 10-17 anni, è suggerita la dose piena come per gli adulti. I dati raccolti nei bambini di 3-9 anni sono comunque da prendere in considerazione. Dati aggiuntivi, ottenuti con l'uso del vaccino sia A(H1N1)v che (H5N1) nei bambini, e comprendenti anche i risultati del confronto tra dosaggio intero e dimezzato, saranno presentati nei prossimi mesi.

Focetria

Gli studi clinici con il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 hanno mostrato che il vaccino è adeguatamente immunogeno nei bambini al di sopra dei 6 mesi e fino ai 17 anni, con un profilo di sicurezza accettabile. Inoltre, in termini di immunogenicità e di profilo di sicurezza complessivo, non sono state rilevate differenze significative tra le varie classi di età. Dati aggiuntivi, ottenuti con l'uso del vaccino sia A(H1N1)v che (H5N1) nei bambini, e comprendenti anche i risultati del confronto tra dosaggio intero e dimezzato, saranno presentati nei prossimi mesi.

Il vaccino per l'influenza stagionale adiuvato con MF59C.1 (Fluad) è già autorizzato per l'uso negli anziani nell'UE ed è in corso di valutazione anche per i bambini per la vaccinazione contro l'influenza stagionale, oltre che per la vaccinazione pandemica A(H1N1)v. Gli studi con questo vaccino nei bambini di 6-36 mesi hanno mostrato alti titoli anticorpali verso tutti e tre i ceppi e un'elevata protezione crociata eterotipica.

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ritiene che, al momento, la dose piena sia appropriata nel range dai 6 mesi ai 17 anni di età.

Celvapan

Non sono disponibili risultati di studi clinici che abbiano utilizzato Celvapan nella popolazione pediatrica.

In passato, sono stati studiati nei bambini vaccini stagionali a virus intero che hanno dimostrato di essere immunogeni e ben tollerati.

Nel caso la vaccinazione fosse considerata necessaria, l'esperienza acquisita con i vaccini di formulazione simile suggerisce che può essere appropriato utilizzare il dosaggio per adulti. I dati relativi all'uso nei bambini del vaccino A(H1N1)v saranno presentati nei prossimi mesi, e consentiranno di esprimere raccomandazioni maggiormente dettagliate.

Conclusioni

Devono essere presi in considerazione i seguenti punti basati sulle informazioni attualmente disponibili.

Tutti i vaccini prototipo (H5N1) sono stati testati principalmente negli adulti immunologicamente vergini, quindi, utilizzando un modello popolazione-vergine, dovrebbe essere possibile, almeno nella situazione attuale, mentre si attendono, cioè, i risultati dagli studi pediatrici con vaccini A(H1N1)v in corso, l'estrapolazione dei dati di immunogenicità ai bambini, i quali con molta maggiore probabilità sono vergini nei confronti dei ceppi pandemici, compreso l'A(H1N1)v.

Sulla base dell'esperienza clinica acquisita con i vaccini prototipo, il Comitato raccomanda attualmente, per tutti e tre i vaccini, la vaccinazione con due dosi, a un intervallo di tre settimane. Gli studi clinici in corso forniranno maggiori informazioni sul dosaggio ottimale dei vaccini.

Per i vaccini prototipo, Pandemrix e Focetria, sono disponibili dati pediatrici con l'H5N1 e l'entità della risposta è in buon accordo con quella riscontrata negli adulti. Il profilo di reattogenicità di Pandemrix e Focetria nei bambini è considerato accettabile. Per Celvapan, non c'è esperienza clinica nei bambini, ma quella acquisita con i vaccini a virus intero indica un buon profilo di sicurezza. Considerando la mancanza di esperienza clinica nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età, anche con il vaccino influenzale stagionale, attualmente non è possibile determinare il rapporto rischio-beneficio in questa classe di età.

Donne in gravidanza

I rischi della malattia

Secondo quanto risulta da numerosi studi, il rischio di complicazioni dovute all'influenza stagionale aumenta nelle donne incinte con il progredire della gravidanza, con un rischio inferiore, ma non trascurabile, nel primo trimestre. Il rischio è più elevato durante il terzo trimestre. Inoltre, la presenza di co-morbilità in una donna incinta aumenta fortemente il rischio di complicazioni, ed anche questo rischio aumenta con il progredire della gravidanza.

Dal 15 aprile al 17 maggio 2009, negli USA, sono stati segnalati al CDC (Center for Disease Control and Prevention) 553 casi, confermati o probabili, di influenza pandemica A(H1N1)v. Durante il primo mese di epidemia, la percentuale stimata di ammissioni ospedaliere per infezione da virus pandemico A(H1N1)v nelle donne in gravidanza era maggiore che nella popolazione generale (ap-

prossimativamente di quattro volte). Di un totale di 266 decessi riportati tra il 15 aprile e il 29 luglio 2009, 15 erano donne in gravidanza. In tutte si era sviluppata una polmonite. Questi dati indicano che, come in altre pandemie, le donne in gravidanza risultano essere ad aumentato rischio di varie complicazioni dovute all'infezione da virus pandemico A(H1N1)v.

Durante le epidemie e le pandemie, è stato costantemente dimostrato che nelle donne in gravidanza i rischi correlati all'influenza aumentano con il progredire della gravidanza e in presenza di co-morbilità.

Basandosi sui pattern epidemiologici osservati e tesi, ECDC e OMS hanno raccomandato l'inclusione delle donne in gravidanza, prescindendo dall'epoca gestazionale, tra i gruppi cui è prioritariamente destinata la vaccinazione pandemica.

L'esperienza con i vaccini influenzali non adiuvati

Raramente il beneficio dei vaccini influenzali è stato accertato specificamente in questa popolazione, e quindi ci sono pochi dati da studi clinici condotti sulle donne in gravidanza. La maggior parte delle conoscenze derivano dai vaccini influenzali inattivati stagionali utilizzati nella popolazione generale.

Dalla vaccinazione con vaccini influenzali inattivati stagionali effettuata durante la gravidanza, deriva anche un beneficio per il neonato dipendente dal trasferimento placentare degli anticorpi materni. Sebbene tale trasferimento, che si traduce in una protezione indiretta del neonato, sia stato dimostrato, le evidenze disponibili sono limitate.

I dati di sicurezza sui vaccini influenzali inattivati stagionali (non adiuvati) nelle donne incinte, che sono stati raccolti per mezzo di studi clinici, sono molto scarsi. Comunque, questi dati su donne in gravidanza vaccinate con diversi vaccini stagionali inattivati, non adiuvati, indicano l'assenza di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale. Inoltre, c'è un'ampia esperienza sulla vaccinazione influenzale stagionale in tutti i trimestri della gravidanza, poiché questa vaccinazione è stata raccomandata per molti anni in alcuni Paesi. Ad esempio, negli anni 2000-2003, due milioni di donne incinte sono state vaccinate negli USA, e i dati sulla sicurezza disponibili, ottenuti dalla farmacovigilanza passiva e da studi epidemiologici, non hanno fatto emergere preoccupazioni. Il profilo degli eventi avversi nelle donne vaccinate in gravidanza è simile a quello degli adulti.

L'esperienza con i vaccini pandemici

Per i tre vaccini pandemici (Celvapan, Focetria e Pandemrix), non sono disponibili dati clinici nelle donne in gravidanza. Gli studi clinici con i vaccini prototipo e in qualche misura con il ceppo A(H1N1)v forniscono risultati di immunogenicità nelle donne in età fertile. Basandosi sull'esperienza acquisita con altri vaccini influenzali, si presume che le risposte immunogeniche ottenute nelle donne non-incinte possano essere estrapolate alle donne in gravidanza.

Celvapan

Sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo nell'animale. Le risposte sierologiche al vaccino e l'esposizione dei feti agli anticorpi specifici sono stati dimostrati. Sulla base dei dati presentati, nessun effetto dannoso vaccino-correlato è stato osservato sulla performance di accoppiamento o sulla fertilità femminile, sulla sopravvivenza o sviluppo embrionico, o sullo sviluppo pre- e post-natale. L'esperienza clinica con i vaccini a virus intero non suggerisce alcun effetto dannoso per il feto.

Focetria

Il programma non clinico ha incluso studi in cui l'adiuvante MF59C.1 era somministrato da solo, o in combinazione con antigeni non-influenzali. Erano inclusi studi nei conigli specificamente disegnati prevedendo la somministrazione prima della gravidanza, nel periodo dell'accoppiamento, e nel corso della gravidanza. È stato dimostrato che le dosi di MF59C.1 somministrate non inducevano tossicità riproduttiva per la madre o i feti. L'esperienza con questi adiuvanti nelle donne in gravidanza è molto limitata. Nel database clinico di Novartis relativo alla gravidanza, è registrato un numero limitato di gravidanze in donne fertili potenzialmente esposte almeno a una dose di vaccino (influenzale o meno) adiuvato con MF59C.1. Nessuna anomalia congenita è stata riportata, ma l'esperienza è troppo limitata per tirare delle conclusioni.

Pandemrix

Studi non clinici relativi alla fertilità femminile e alla tossicità embrionica e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento) sono stati condotti nei topi con il vaccino prototipo Pandemrix contenente l'adiuvante AS03. Non ci sono motivi di preoccupazione che siano stati identificati da questi studi. Non ci sono dati disponibili sull'effetto della somministrazione nella fase di impianto degli embrioni. Non ci sono dati nelle donne in gravidanza con un vaccino contenente l'adiuvante AS03.

Non ci sono indicazioni, al momento, che l'inclusione di adiuvanti nei vaccini sia associata ad esiti avversi in gravidanza.

Gli studi sierologici che hanno indagato l'immunogenicità suggeriscono che la risposta anticorpale al vaccino influenzale è simile nelle donne incinte e in quelle non-gravide. Ci si aspetta, pertanto, che questi vaccini saranno adeguatamente immunogeni nelle donne in gravidanza. Sebbene i dati di sicurezza attualmente disponibili siano molto limitati, i dati non clinici ottenuti con gli attuali vaccini/adiuvanti e l'esperienza derivante dall'uso di altri tipi di vaccini (adiuvati o meno) non generano preoccupazioni riguardo all'uso in gravidanza.

Inoltre, la sicurezza del vaccino nelle donne in gravidanza, così come l'efficacia, saranno strettamente monitorate, come parte del RMP. Studi osservazionali che utilizzano registri esistenti sulla gravidanza sono già stati pianificati.

Soggetti con immunodeficienza (congenita o acquisita)

I pazienti immunocompromessi sono considerati un gruppo a rischio, sia per l'influenza stagionale che per quella pandemica.

In uno studio di recente pubblicazione che ha considerato 553 infezioni con A(H1N1)v, probabili o confermate, 30 soggetti sono stati ospedalizzati per necessità di cure. Diciannove dei 30 soggetti avevano sottostanti patologie croniche, inclusi casi con alterazione dell'immunocompetenza.

I vaccini uccisi o inattivati non rappresentano un pericolo per i soggetti immunocompromessi e generalmente dovrebbero essere somministrati così come sono raccomandati per i soggetti sani. Comunque, la risposta immunitaria dei soggetti immunocompromessi a questi antigeni vaccinali potrebbe non essere buona quanto quella dei soggetti immunocompetenti.

Attualmente, non ci sono dati disponibili né con alcuno dei vaccini prototipo H5N1 né con quelli A(H1N1)v. Comunque, sono state adottate misure post-autorizzazione per raccogliere dati dalla vaccinazione dei pazienti immunocompromessi.

Al momento è necessario che il medico valuti caso per caso i benefici della vaccinazione.

Co-somministrazione con altri vaccini

Per i vaccini prototipo con i ceppi H5N1 ci sono dati di co-somministrazione negli adulti di vaccino influenzale stagionale a subunità non-adiuvato e di Focetria. Questi dati

non rivelano alcuna interferenza immunologica tra i ceppi stagionali e H5N1. Non c'erano differenze negli eventi avversi gravi (serious adverse events, SAEs) tra i due gruppi, e tutti i SAEs erano non correlati. Non ci sono dati simili per Pandemrix (H5N1) o Celvapan (H5N1).

Non ci sono dati sulla co-somministrazione dei vaccini Celvapan, Pandemrix e Focetria A(H1N1)v con i vaccini influenzali stagionali o con altri vaccini. Gli studi in corso indagheranno se la somministrazione di un vaccino pandemico A(H1N1)v e di un vaccino influenzale stagionale, simultaneamente o in sequenza, potrà influire sulla risposta immunitaria a entrambi i vaccini.

Comunque, se la co-somministrazione con un altro vaccino è indicata, essi devono essere iniettati separatamente nelle due braccia.

Occorre notare che le eventuali reazioni avverse possono essere amplificate.

Tiomersal

Il tiomersal è un composto contenente mercurio utilizzato come conservante nei medicinali. Esso è metabolizzato in etilmercurio e tiosalicilato, e contiene il 49,6% di mercurio in peso. È spesso utilizzato nei vaccini, conformemente ai requisiti previsti dalla Farmacopea Europea per i contenitori multidose, nei quali aiuta a prevenire le contaminazioni batteriche o fungine.

Le confezioni multidose di Pandemrix e Focetria contengono tiomersal. Questi vaccini sono stati autorizzati con uno schema posologico di due dosi di vaccino separate da un intervallo di almeno tre settimane. L'esposizione massima al tiomersal è di due somministrazioni di 50 microgrammi per dose (corrispondenti a 25 microgrammi di mercurio) separate da un intervallo di almeno tre settimane.

Nel passato, sono emerse preoccupazioni dovute al fatto che l'esposizione cronica di bambini ad alte dosi di metilmercurio (un composto simile presente nel cibo) può indurre eventi avversi neurologici. Tuttavia, studi successivi hanno dimostrato che l'etilmercurio viene eliminato più velocemente dal corpo. Negli animali, la sua somministrazione è meno neurotossica di quella del metilmercurio.

Sulla base di un'ampia quantità di dati scientifici, l'OMS, l'Institute of Medicine degli Stati Uniti e la European Medicines Agency hanno concluso che le prove sono in favore del rifiuto di una relazione causale tra vaccini

contenenti tiomersal e autismo. Ulteriori pubblicazioni aggiuntive hanno sottolineato la mancanza di un'associazione tra tiomersal e disordini dello sviluppo neurologico.

La maggior parte delle conoscenze sull'esposizione di donne incinte al mercurio organico è derivata dal consumo alimentare. È noto che le donne in gravidanza (così come i feti che portano in grembo) sono più sensibili al mercurio organico rispetto alla popolazione normale. Ci si aspetta che tutti nella popolazione generale (incluse le donne in gravidanza) siano esposti a piccole quantità di metilmercurio attraverso il cibo, soprattutto il pesce. Il Joint Food and Agriculture Organization (FAO)/Expert Committee on Food Additives dell'OMS ha congiuntamente stabilito una provvisoria quantità ammessa settimanale tollerabile pari a 1,6 microgrammi per kg, di mercurio organico proveniente dal pesce (equivalente a 96 microgrammi in una donna di 60 chili).

Per quanto riguarda il tiomersal, questi dati suggeriscono che la vaccinazione con due dosi di Pandemrix o Focetria, a distanza di almeno tre settimane, è da considerare sicura nelle donne in gravidanza.

Il tiomersal è un allergene da contatto al quale circa l'1-5% degli adolescenti e adulti in Europa è allergico, avendo la capacità di determinare lo sviluppo di reazioni cutanee. Nella letteratura, sono stati riportati casi di reazioni cutanee allergiche generalizzate al tiomersal dopo vaccinazione. Comunque, più del 90% dei pazienti che hanno un'allergia da contatto al tiomersal non mostra una reazione allergica dopo l'iniezione intramuscolare di un vaccino contenente tiomersal. Pertanto, queste reazioni si verificano molto raramente e l'esistenza di un'allergia da contatto al tiomersal non costituisce una controindicazione all'uso dei vaccini contenenti tiomersal.

Il CHMP conviene sul fatto che la presenza di tiomersal in alcuni vaccini è necessaria, sia come conservante nelle fiale multidose di vaccini sia per l'utilizzazione di composti di mercurio organico durante la produzione dei vaccini. Dopo la valutazione delle evidenze scientifiche, il CHMP ha concluso che l'immunizzazione con vaccini contenenti tiomersal continua ad offrire benefici alla popolazione generale. **bif**

Fonte: www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf

Pandemia e vaccino. Le domande più frequenti

Le risposte del Ministero (16 novembre 2009)

Il vaccino per il nuovo virus influenzale A(H1N1) è sicuro?

I vaccini autorizzati per l'uso nell'uomo, inclusi quelli contro l'influenza, sono molto sicuri, essendo sottoposti ad una serie di controlli (trial clinici) prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la verifica degli standard previsti dalle autorità internazionali (OMS e, per quanto riguarda l'Unione Europea, EMEA - Agenzia Europea Valutazione Medicinali) e nazionali. In Italia, ogni lotto di vaccino viene sottoposto a controllo da parte dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nello scorso mese di giugno 2009 l'OMS ha riunito esperti per valutare la sicurezza degli adiuvanti (sostanze che vengono aggiunte al principio attivo del vaccino per aumentarne l'efficacia): dallo studio si è visto che non ci sono motivi di preoccupazione per gli adiuvanti.

Anche l'EMEA ha ritenuto sicuro l'uso degli adiuvanti nei vaccini influenzali (parere del Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP del 24 e parere EMEA del 25 settembre 2009). Il 30 settembre 2009, la Commissione Europea ha autorizzato l'impiego dei vaccini pandemici, tra cui quello che sarà utilizzato in Italia. Come per altri vaccini, la sicurezza dei vaccini per il nuovo virus influenzale A(H1N1) sarà attentamente monitorata.

Cosa dice l'OMS sulla sicurezza del vaccino pandemico?

Leggi le domande e risposte dell'OMS sulla sicurezza del vaccino contro l'influenza AH1N1.

Questi gli argomenti affrontati:

- Sicurezza
- Controlli ed autorizzazioni
- Effetti collaterali
- Eventi avversi
- Rischi impropriamente associati ai vaccini.

Quali sono i pareri dell'EMEA e del Consiglio Superiore di Sanità sulla sicurezza del vaccino AH1N1?

Leggi i pareri dell'EMEA e del Consiglio Superiore di Sanità sulla sicurezza del vaccino pandemico.

Quando è partita la distribuzione del vaccino pandemico?

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sta mettendo in atto tutte le azioni necessarie per la disponibilità effettiva del vaccino contro il nuovo virus influenzale A(H1N1)v (vaccino pandemico). Nell'Ordinanza dell' 11 settembre 2009 era stabilito che le attività di vaccinazione, in base alla disponibilità del vaccino (e secondo la programmazione di produzione dell'industria farmaceutica con la quale il nostro Paese aveva stipulato contratti di prelazione per la acquisizione di vaccini pandemici fin dal 2005) iniziassero nel periodo 15 ottobre-15 novembre 2009.

Mano a mano che l'Azienda produttrice consegna i vaccini, questi vengono distribuiti dal Ministero a tutte le Regioni e Province Autonome; la distribuzione continuerà fino al raggiungimento del quantitativo definito in base al contratto stipulato. La strategia vaccinale delineata dall'Unità di crisi prevede la progressiva vaccinazione con vaccino pandemico di almeno il 40% della popolazione italiana.

I vaccini contro l'influenza pandemica proteggeranno anche dall'attacco di altri virus influenzali come quello dell'influenza stagionale?

I vaccini per la pandemia influenzale non forniscono protezione nei confronti di altri virus influenzali, così come i vaccini per l'influenza stagionale non proteggono nei confronti del nuovo virus AH1N1.

Considerato che il vaccino per l'influenza stagionale non contiene il ceppo pandemico, ne consegue che la popolazione (almeno i soggetti a rischio e quelli addetti a servizi essenziali) dovrebbe ricevere entrambi i vaccini. Non si esclude che in un futuro prossimo la situazione possa cambiare, con inclusione del nuovo ceppo pandemico nella composizione dei vaccini stagionali.

Che differenza c'è tra vaccino pandemico e vaccino stagionale?

La differenza sta nella composizione dei vaccini, che sono preparati con ceppi diversi.

- Il **vaccino stagionale** contiene antigeni analoghi al ceppo A/Brisbane/59/2007 (H1N1), ceppo A/Brisbane/10/2007 (H3N2) e ceppo B/Brisbane/60/2008; i vaccini influenzali stagionali esistono in forma non adiuvata e in forma adiuvata; negli adulti vaccinati in precedenza è sufficiente una sola dose di vaccino, mentre per i bambini mai vaccinati in precedenza sono necessarie due dosi di vaccino (Circolare del 23 luglio 2009). Il vaccino stagionale sarà offerto gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale ai soggetti a rischio ed alle altre categorie indicate nella Circolare del 23 luglio 2009 e, come ogni anno, il vaccino antinfluenzale stagionale sarà in vendita anche presso le farmacie.
- Il **vaccino pandemico** è preparato con il nuovo ceppo pandemico AH1N1v [A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (X-181)] e contiene un adiuvante; l'adiuvante utilizzato è il MF59 (inserito fin dal 1997 nella composizione di un vaccino influenzale stagionale di cui sono state somministrate più di 45 milioni di dosi). Il vaccino pandemico richiede la somministrazione di due dosi a distanza di tre settimane l'una dall'altra in persone di tutte le età. Il vaccino pandemico sarà offerto gratuitamente alle categorie di persone individuate dalle ordinanze ministeriali dell'11 e 30 settembre 2009 a partire dalla seconda metà del mese di novembre e non sarà in vendita nelle farmacie.

A quali categorie di persone è offerta la vaccinazione antinfluenzale per il nuovo virus AH1N1?

L'Ordinanza dell'11 settembre 2009 e quella del 30 settembre 2009 stabiliscono le categorie di persone cui sarà offerto il vaccino pandemico e l'ordine di priorità in base alle quali saranno vaccinate.

Servizi essenziali

- Persone ritenute essenziali per il mantenimento della continuità assistenziale e lavorativa: personale sanitario e socio-sanitario; personale delle forze di pubblica sicurezza e della protezione civile; personale del corpo nazionale dei vigili del fuoco del Ministero dell'interno; personale che assicura i servizi pubblici essenziali (vedere la legge legge 12 giugno 1990) secondo piani di continuità predisposti dai datori di lavoro interessati; donatori di sangue periodici.

Soggetti vulnerabili

- Persone a rischio, di età compresa tra 6 mesi e 65 anni

- donne al secondo o al terzo trimestre di gravidanza
- persone tra i 18 e 27 anni, non incluse nei precedenti punti.

Sono considerate a rischio le persone con:

- malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa asma, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica e BPCO;
- malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite ed acquisite;
- diabete mellito e altre malattie metaboliche
- gravi epatopatie e cirrosi epatica;
- malattie renali con insufficienza renale;
- malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
- neoplasie;
- malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi;
- immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
- patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari

obesità con Indice di massa corporea (BMI) > 30 e gravi patologie concomitanti. Inoltre la vaccinazione sarà offerta alle persone che, pur non essendo a rischio, sono a stretto contatto con i bambini fino a 6 mesi d'età e con altri soggetti che pur vulnerabili non possono ricevere il vaccino.

Ci sono controindicazioni alla somministrazione del vaccino pandemico?

In linea generale le controindicazioni alla somministrazione del vaccino pandemico sono le stesse del vaccino stagionale indicate nella Circolare del 23 luglio 2009: "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2009-2010". In caso di presenza di controindicazioni va effettuata una accurata analisi rischio-beneficio per valutare l'opportunità della vaccinazione, soprattutto in caso di rischio di forme gravi e complicate di influenza. Il vaccino antinfluenzale non deve essere somministrato a:

- lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati che dimostrino l'innocuità del vaccino in tali fasce d'età);
- soggetti che abbiano manifestato reazioni di tipo anafilattico ad una precedente vaccinazione o ad uno dei componenti del vaccino.

Una malattia acuta di media o grave entità, con o senza febbre, costituisce una controindicazione temporanea alla vaccinazione, che va rimandata a guarigione avvenuta. Un'anamnesi positiva per sindrome di Guillain-Barrè costituisce motivo di precauzione riguardo alla

somministrazione di vaccino antinfluenzale.

Sono false controindicazioni:

- allergia alle proteine dell'uovo, con manifestazioni non anafilattiche;
- malattie acute di lieve entità;
- infezione da HIV ed altre immunodeficienze congenite o acquisite. La condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale. La somministrazione del vaccino potrebbe non evocare una adeguata risposta immune. Una seconda dose di vaccino non migliora la risposta anticorpale in modo sostanziale.

Che cosa sono gli adiuvanti e perché alcuni vaccini pandemici contengono l'adiuvante ed altri no?

Gli adiuvanti sono sostanze che potenziano la risposta immunitaria ai vaccini e possono renderli più efficaci. Gli adiuvanti sono stati utilizzati per molti anni nella preparazione di diversi vaccini. I dati scientifici confermano la sicurezza degli adiuvanti utilizzati nella produzione dei vaccini pandemici antinfluenzali.

Alcuni vaccini per l'influenza stagionale sono prodotti specificamente per i soggetti di cui è nota la scarsa risposta immunitaria a causa di varie condizioni e che hanno quindi scarse difese immunitarie. Alcuni vaccini pandemici contengono un adiuvante per ridurre la quantità di antigene virale da utilizzare (un antigene è una sostanza in grado di stimolare la risposta immunitaria) e potere quindi avere da una parte risposte più efficienti, dall'altra produrre un maggiore numero di dosi di vaccino. Sono i produttori a decidere quando un vaccino deve essere formulato con o senza l'adiuvante. Gli adiuvanti utilizzati nei vaccini per l'influenza pandemica sono già stati autorizzati per l'utilizzo in altri vaccini (per esempio, vaccini contro l'epatite virale B, vaccini antinfluenzali stagionali o pandemici) ed hanno superato con successo studi clinici per la valutazione della loro sicurezza.

Cos'è lo squalene e perché viene usato come adiuvante nei vaccini?

Nel vaccino pandemico disponibile in Italia è stato usato come adiuvante la sostanza MF59, che è un'emulsione di squalene in acqua. Lo squalene è un grasso, precursore del colesterolo, sostanza naturale ben conosciuta, prodotta da tutti gli organismi superiori, inclusi gli esseri umani. L'impiego di vaccino adiuvato con MF59 per l'influenza stagionale è stato autorizzato dall'Unione Europea sin dal 1997 e, da allora, ne sono state distribuite circa 45 milioni di dosi.

La solidità dei dati sulla sicurezza e l'efficacia di MF59 è confermata da ampi studi di farmacovigilanza, effettuati

nell'arco temporale tra il 1997 e il 2006, periodo durante il quale molti milioni di individui hanno ricevuto vaccinazioni anti-influenzali stagionali con formulazioni vaccinali che contenevano tale adiuvante. Numerosi studi epidemiologici nonché rilevazioni post-marketing del sistema di Farmacovigilanza italiano che fa capo all'AIFA non hanno evidenziato differenze significative, per quanto riguarda le reazioni avverse, fra i vaccini antinfluenzali stagionali adiuvati con MF59 e quelli non adiuvati.

Si possono somministrare contemporaneamente il vaccino pandemico e quello per l'influenza stagionale?

Il vaccino inattivato dell'influenza pandemica può essere somministrato insieme ad altri vaccini iniettabili, a condizione però che i due vaccini vengano somministrati in siti di iniezione differenti.

Il vaccino dell'influenza stagionale e quello per influenza pandemica possono essere somministrati entrambi, contemporaneamente ovvero, nel caso in ciò non sia possibile, osservando un intervallo di 21 giorni (tre settimane) tra una somministrazione e l'altra.

Cosa può succedere se i vaccini vengono somministrati nello stesso braccio?

Esiste il rischio che l'organismo non risponda verso uno dei vaccini. Ecco perché sarebbe necessario che il medico vaccinatore, oltre agli altri dati, segnasse sulla scheda vaccinale anche il braccio in cui ha somministrato il vaccino.

A chi rivolgersi per ricevere il vaccino pandemico?

Le persone individuate nelle Ordinanze ministeriali dell'11 e del 30 settembre e del 20 ottobre 2009 come destinatarie dell'offerta del vaccino pandemico, perché adette a servizi essenziali di pubblica utilità (in primo luogo gli operatori sanitari) o perché a maggior rischio di forme gravi e complicate di influenza in ragione delle loro condizioni di salute preesistenti, possono rivolgersi ai Servizi di Vaccinazione delle ASL, solitamente presenti a livello di Dipartimento di Prevenzione o di Distretto sanitario, ovvero, nel caso in cui le Regioni e le Province Autonome abbiano stabilito di organizzare la vaccinazione pandemica in questo modo, anche ai loro medici di medicina generale o pediatri di libera scelta.

Numerose Regioni hanno attivato Numeri Verdi per l'informazione del pubblico sia sulla pandemia che sulle modalità di prenotazione ed accesso alla vaccinazione pandemica.

Quali sono le modalità di somministrazione del vaccino pandemico?

Nei soggetti di età superiore ai 9 anni, il vaccino pandemico, come quello per l'influenza stagionale, va somministrato per via intramuscolare preferibilmente a livello del muscolo deltoide (braccio); nei bambini e nei lattanti la somministrazione va effettuata nella faccia antero-laterale della coscia (come per altri vaccini).

Quante dosi di vaccino sono necessarie?

In base ad un recente parere dell'EMA e del Gruppo Consultivo di Esperti sulle Vaccinazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (SAGE - Strategic Advisory Groups of Experts on Immunization), la somministrazione di una sola dose di vaccino pandemico per adulti e ragazzi al di sopra dei 10 anni di età è sufficiente per ottenere la protezione.

Il SAGE, a questo proposito, raccomanda l'opportunità di somministrare almeno una dose di vaccino al maggior numero possibile di bambini, se le Autorità nazionali hanno stabilito di includerli fin da subito nell'offerta vaccinale.

Anche il CHMP dell'EMA ha espresso recentemente un parere in linea con questa posizione, con conseguente aggiornamento delle Schede tecniche (Summary of Product Characteristics) dei vaccini pandemici: in base a tale aggiornamento, una seconda dose di vaccino pandemico deve essere somministrata soltanto ai bambini di età compresa tra 6 mesi (si ricorda che al di sotto dei sei mesi il vaccino non è indicato) e 9 anni.

Pertanto, sentiti i pareri dell'AIFA e del Consiglio Superiore di Sanità, l'Unità di Crisi del Ministero ha stabilito che in questa fase la somministrazione della seconda dose di vaccino pandemico vada effettuata solo nei bambini tra sei mesi e 9 anni, mentre tra 10 e 64 anni è sufficiente una sola dose di vaccino.

Le donne in gravidanza possono fare la vaccinazione pandemica?

L'Ordinanza dell'11 settembre 2009 "Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell'Influenza pandemica A/H1N1", e la Circolare ministeriale dedicata alla prevenzione ed al controllo dell'influenza stagionale che viene emanata annualmente, raccomandano la vaccinazione antinfluenzale alle donne che si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

In aggiunta a tali categorie, da quanto viene disposto nell'Ordinanza dal 30 settembre 2009, la vaccinazione è consigliata a donne che hanno partorito da meno di 6 mesi, o in loro assenza a donne che assistono il bambino in maniera continuativa.

I vaccini antinfluenzali sono a base di virus uccisi o di subunità e non comportano quindi, in nessuna fase della

gravidanza, rischi connessi all'impiego di vaccini a base di virus viventi attenuati. Tuttavia nel primo trimestre di gravidanza, in assenza di condizioni mediche predisponenti che rendano imperativa la vaccinazione antinfluenzale, questa deve essere subordinata ad una attenta valutazione del rapporto rischio beneficio da parte del medico curante.

Se si è già avuta la malattia, si può essere vaccinati lo stesso?

La vaccinazione avrà l'effetto di richiamare la memoria immunologica e si avrà un aumento della risposta provocata dalla stessa vaccinazione (effetto booster). La vaccinazione di un soggetto già immune per effetto della malattia "naturale" non comporta aumentato rischio di effetti collaterali.

I bambini devono fare la vaccinazione pandemica?

Un bambino in buone condizioni di salute è in grado di reagire autonomamente o con il semplice supporto di terapie sintomatiche nei confronti del virus influenzale. Ci sono bambini per i quali la vaccinazione, non solo è utile come mezzo di prevenzione collettiva ma è necessaria ai fini di una protezione individuale, in quanto, in caso di malattie, potrebbero più facilmente andare incontro a complicanze. Sono bambini affetti da:

- malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma persistente, la displasia broncopolmonare e la fibrosi cistica);
- malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
- diabete mellito ed altre malattie metaboliche;
- malattie renali con insufficienza renale;
- malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
- neoplasie;
- malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale;
- patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
- patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neurologiche e neuromuscolari);
- bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.

Inoltre, l'Ordinanza del 30 settembre, anche sulla base del parere del Consiglio Superiore di Sanità del 15 settembre 2009, indica specificamente tra i destinatari del-

l'offerta del vaccino pandemico i bambini fino a 24 mesi nati gravemente pretermine; quelli di età superiore a 6 mesi che frequentano l'asilo nido ed i minori che vivono in comunità o istituzionalizzati.

Quanto tempo deve passare tra la vaccinazione pandemica e le altre vaccinazioni previste per i bambini in base al calendario vaccinale?

Tra la somministrazione del vaccino pandemico e la somministrazione di altri vaccini, compresi quelli inclusi nel calendario di vaccinazione per l'infanzia, è opportuno fare trascorrere un periodo di 21 giorni (tre settimane). Un intervallo di tre settimane è indicato anche per la somministrazione del vaccino antinfluenzale stagionale, nel caso in cui non sia possibile effettuare contemporaneamente (in una sede corporea diversa e con diversa siringa) i due vaccini; nel caso di vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica nella stessa persona, inoltre, è opportuno che venga utilizzato un vaccino stagionale non adiuvato, essendo quello pandemico adiuvato.

I pazienti immunodepressi possono effettuare la vaccinazione?

Il vaccino antinfluenzale pandemico, così come quello stagionale, non contiene virus viventi, ma soltanto gli antigeni di superficie del virus influenzale; quindi, anche nelle persone con immunodepressione (per effetto di terapie immunosoppressive o per effetto di altre patologie), la somministrazione del vaccino antinfluenzale è sicura; tra l'altro sia la circolare dedicata alla prevenzione dell'influenza stagionale, sia le ordinanze relative alla vaccinazione pandemica, indicano espressamente le persone con malattie congenite ed acquisite, che comportino carenza di anticorpi, e quelle con immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV tra i soggetti destinatari dell'offerta della vaccinazione.

I pazienti con malattie autoimmuni possono effettuare la vaccinazione?

Nel caso delle malattie autoimmuni, che sono molteplici e diverse tra loro per origine e decorso, non esistono dati specifici relativi alla tollerabilità dei vaccini pandemici; l'assenza di tali dati non rende quindi la vaccinazione consigliabile, salvo una attenta valutazione, caso per caso, da parte dello specialista che segue il paziente. È possibile, in questi casi, ricorrere a profilassi alternative quali la vaccinazione dei contatti familiari, l'uso degli antivirali in caso di necessità, e una attenta profilassi di tipo comportamentale.

C'è il rischio di contrarre l'influenza dal vaccino stesso?

I vaccini inattivati contengono il virus ucciso o parti di questo (antigeni di superficie emoaagglutinina e neuroaminidasi, subunità virali) che non possono causare alcuna malattia. I vaccini a base di virus vivente (non usati in Italia) contengono l'elemento virale ma questo è stato attenuato per cui non è in grado di causare la malattia. In entrambe i casi, la somministrazione del vaccino può causare lievi effetti collaterali con sintomatologia simil-influenzale (febbre, dolori muscolari o articolari) ma i sintomi associati talvolta alla vaccinazione sono generalmente molto meno marcati della "vera" influenza e di durata molto più breve.

Fonte: www.ministerosalute.it/faqGenerale.jsp?id=131&area=influenzaA

Le risposte del CHMP (25 settembre 2009)

Il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha espresso parere positivo, raccomandando che a due vaccini contro l'influenza pandemica sia concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questo significa che, quando la Commissione europea avrà concesso le autorizzazioni all'immissione in commercio sulla base di tale parere, questi vaccini saranno autorizzati all'uso in tutta Europa al fine di proteggere contro l'infezione dovuta all'attuale virus pandemico e di favorire il controllo della diffusione della pandemia.

Che cosa è l'"influenza suina" pandemica?

L'epidemia dell'influenza suina è iniziata in aprile 2009 in Messico e a giugno 2009 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ufficialmente dichiarato lo stato di "pandemia (H1N1) 2009". Una pandemia è un'epidemia di influenza dovuta a un nuovo ceppo di virus influenzale che si diffonde facilmente da persona a persona. È diversa dalla normale influenza "stagionale" perché il ceppo è nuovo e quindi la maggior parte delle persone non ha alcuna protezione (immunità) contro di esso. Una mancanza di immunità nella popolazione significa che il virus può diffondersi ampiamente.

Quali vaccini sono stati raccomandati dal CHMP per l'autorizzazione all'immissione in commercio?

Il CHMP ha raccomandato che due vaccini siano autorizzati:

- Focetria, prodotto da Novartis Vaccines and Diagnostics Srl;
- Pandemrix, prodotto da GlaxoSmithKline Biologicals SA.

Entrambi i vaccini sono stati sviluppati utilizzando l'approccio vaccino "mock-up". Questo approccio è esclusivo per i vaccini pandemici. I vaccini mock-up contro l'influenza pandemica sono stati preparati prima della pandemia, utilizzando un ceppo virale diverso, cioè prima che si conoscesse l'attuale ceppo virale responsabile della pandemia in corso. I vaccini hanno utilizzato un ceppo virale influenzale H5N1, poiché questo è un ceppo influenzale in grado potenzialmente di provocare una pandemia e al quale nessun individuo è mai stato esposto. Dopo l'inizio dell'attuale pandemia e una volta identificato il virus A(H1N1)v, i produttori hanno convertito i vaccini mock-up nei vaccini pandemici finali, sostituendo il ceppo virale H5N1 con quello H1N1.

I vaccini mock-up sono stati specificamente studiati per simulare i vaccini finali in due modi:

- nel modo in cui il vaccino è "costruito": i metodi utilizzati per preparare il virus, così come la composizione del vaccino;
- nel modo in cui il vaccino è utilizzato, in persone che non hanno mai avuto una protezione contro il virus.

Grazie a questo le informazioni derivate da questi studi sui vaccini mock-up possono essere utilizzate per "estrapolare" (predire) la sicurezza e l'effetto protettivo dei vaccini finali.

Quali sono le raccomandazioni del Comitato (CHMP)?

Il Comitato raccomanda una schedula vaccinale di due dosi, a intervallo di tre settimane, per gli adulti, incluse le donne in gravidanza, e per i bambini dai sei mesi di età.

Il Comitato conviene che le raccomandazioni sul dosaggio potranno cambiare quando ulteriori dati provenienti dagli studi clinici saranno disponibili.

I dettagli sulle raccomandazioni del Comitato sono disponibili nelle informazioni sul prodotto, che descrivono come può essere utilizzato il vaccino e i dati che supportano le raccomandazioni¹.

Sulla base di queste informazioni i governi di ogni Stato Membro dell'UE svilupperanno le loro strategie di vaccinazione.

Quali dati ha valutato il CHMP per fare la sua raccomandazione?

La raccomandazione del CHMP è basata su due serie di dati.

- I dati che erano stati esaminati al tempo dell'autorizzazione dei vaccini mock-up originari.

Questi comprendono studi riguardanti la qualità, la sicurezza e l'effetto immunologico dei vaccini mock-up con il ceppo virale H5N1. Questi dati includono i risultati di studi effettuati su più di 6000 persone, inclusi adulti, anziani e bambini.

- I dati riguardanti il cambiamento del ceppo virale H5N1 in H1N1. Questi dati riguardano i metodi usati per produrre e studiare il vaccino finale.

Sono attualmente in corso studi clinici con i vaccini contenenti il ceppo pandemico H1N1 sia negli adulti che nei bambini e il CHMP valuterà immediatamente questi dati appena saranno resi disponibili. Comunque, il Comitato ha già valutato alcuni risultati preliminari dei primi studi con i vaccini H1N1.

Considerando la disponibilità di dati limitati, il Comitato ha utilizzato anche dati pubblicati in letteratura e informazioni provenienti dai centri di controllo delle malattie sulla diffusione e gravità dell'attuale pandemia. Ha inoltre formulato considerazioni, basandosi sulla conoscenza scientifica proveniente da molti anni di esperienza con i vaccini per l'influenza stagionale.

Per la raccomandazione nei bambini, il CHMP ha estrapolato i dati ottenuti utilizzando i vaccini mock-up H5N1, su bambini di varie fasce d'età, sino ad arrivare ad una raccomandazione finale per i vaccini pandemici nei confronti dei bambini di tutte le età.

Per la raccomandazione nelle donne in gravidanza, il Comitato ha osservato che per i vaccini si prevede che essi determinino una risposta immunitaria simile sia nelle donne in gravidanza, che nelle donne non gravide. Ci sono comunque pochi dati sulla sicurezza dei vaccini in gravidanza, ma anni di esperienza con la vaccinazione delle donne in gravidanza con il vaccino per l'influenza stagionale non hanno sollevato preoccupazioni specifiche. In aggiunta, dati che derivano da studi sugli animali trattati con vaccini mock-up e con gli "adiuvanti" (le sostanze usate nei vaccini per amplificare la risposta immunitaria), non hanno mostrato alcun effetto sfavorevole. Il CHMP ha concluso che i vaccini possono essere utilizzati in gravidanza, secondo le raccomandazioni ufficiali.

Gli adiuvanti sono largamente usati nei vaccini, in quanto consentono di utilizzare meno materiale virale per ogni dose di vaccino. Gli adiuvanti usati in Focetria e Pandemrix sono composti oleosi.

Come per tutte le sostanze usate in medicina, questi adiuvanti sono stati a lungo studiati prima di essere stati considerati appropriati per l'uso nei vaccini.

1. Vedere i precedenti press release e Domande&risposte sul sito web dell'EMA:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/60258209en.pdf>
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf>
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60132109en.pdf>

Che cosa accadrà in futuro?

I pareri positivi del CHMP vengono trasmessi alla Commissione Europea per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il CHMP continuerà a valutare tutte le ulteriori evidenze che saranno generate dalle sperimentazioni cliniche che le aziende produttrici stanno portando avanti e fornirà gli aggiornamenti sulle informazioni del prodotto, quando necessario.

Non appena i vaccini verranno utilizzati in tutta l'UE, le aziende produttrici inizieranno gli studi supplementari che si sono impegnate a svolgere. Gli studi supplementari includono studi tesi ad esaminare la sicurezza dei vaccini, che seguiranno attentamente circa 9000 persone appena vaccinate per confermare che la sicurezza dei vaccini H1N1 sia come prevista. Sono anche state predisposte misure da attuare per facilitare la "tracciabilità" dei singoli vaccini, in modo che gli eventuali effetti collaterali riportati possano essere chiaramente attribuiti ad un unico vaccino, lotto, e alla persona che lo ha ricevuto. In tutta Europa le aziende che producono i vaccini stanno lavorando a stretto contatto con le Autorità sanitarie degli Stati Membri, per far sì che tutte queste misure siano messe in atto.

L'EMA fornirà gli aggiornamenti non appena si renderanno disponibili nuove informazioni.

Domande e risposte sulla revisione del CHMP delle raccomandazioni sull'uso dei vaccini pandemici H1N1 (23 ottobre 2009)

Il CHMP dell'EMA ha analizzato i dati preliminari di studi clinici sui tre vaccini pandemici autorizzati. Il CHMP ha concluso che le raccomandazioni adottate in settembre, ossia che i tre vaccini debbano essere preferibilmente utilizzati in due dosi a tre settimane almeno di distanza, sono tuttora valide. Comunque, per Pandemrix e per Focetria, i dati limitati attualmente disponibili indicano che una dose potrebbe essere sufficiente negli adulti.

Quali vaccini pandemici sono stati rivalutati?

Il CHMP ha rivalutato i tre vaccini che avevano ricevuto un'autorizzazione dalla Commissione Europea² valida in tutti i Paesi Membri dell'UE, per la protezione dall'infezione data dal virus responsabile dell'attuale pandemia (H1N1) 2009:

- Celvapan, della Baxter AG;
- Focetria, della Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.;
- Pandemrix, della GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Poiché i vaccini rappresentano degli elementi chiave per il controllo dell'impatto della pandemia, la quale sta emergendo nuovamente con l'arrivo ora della stagione fredda nell'Emisfero Nord, gli Stati Membri stanno iniziando la vaccinazione, secondo le loro strategie nazionali.

Perché sono state fatte nuove valutazioni per questi vaccini?

Al momento dell'autorizzazione al commercio dei vaccini pandemici concessa a settembre 2009, la raccomandazione del CHMP era che i vaccini pandemici H1N1 fossero usati con due dosi somministrate a tre settimane almeno di distanza. Questa raccomandazione derivava dai dati presentati come parte dell'autorizzazione dei vaccini: tutti e tre i vaccini sono stati autorizzati in base al concetto di un vaccino "mock-up", autorizzato prima di una pandemia utilizzando dati relativi ad un altro ceppo del virus influenzale (il ceppo H5N1, anche conosciuto come "influenza aviaria"). Questi vaccini H5N1 furono autorizzati con una schedula a due dosi.

In settembre, il CHMP era già a conoscenza che per Pandemrix erano disponibili dati preliminari che suggerivano che una dose potesse essere sufficiente negli adulti.

Poiché erano disponibili solo dati limitati sull'uso in studi clinici dei vaccini H1N1, il CHMP ha richiesto ai produttori dei vaccini di fornire i dati provenienti dai loro studi clinici in corso con l'H1N1 appena questi fossero stati disponibili. Tutti e tre i produttori dei vaccini ora hanno fornito al CHMP i primi risultati dei loro studi clinici negli adulti.

Quali dati ha analizzato il CHMP?

I dati forniti provengono da studi clinici che stanno esaminando l'immunogenicità dei vaccini. Questa è la capacità dei vaccini di determinare una risposta del sistema immunitario, la difesa naturale dell'organismo, che permetterà alla persona vaccinata di contrastare l'infezione virale da H1N1.

Il CHMP ha analizzato i valori dell'immunogenicità di soggetti vaccinati raggiunti dopo tre settimane dalla prima somministrazione del vaccino. Questi studi possono aiutare a fornire informazioni su quanto possa essere efficace una singola dose di vaccino nella protezione contro l'influenza pandemica.

Quali sono le raccomandazioni del CHMP?

Il CHMP ha osservato che i dati finora forniti sono ancora limitati e non consentono al Comitato stesso di raccomandare un uso diffuso della schedula vaccinale a dose

2. Questi criteri sono descritti nella "Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96)" e sono basati su test di laboratorio di sieroconversione (quando il siero del paziente contiene più anticorpi dopo la vaccinazione rispetto a prima) e sui livelli sierici di anticorpi verso H1N1.

singola. Esaminando ogni singolo vaccino in particolare, il CHMP ha dichiarato quanto segue:

- per Pandemrix, i dati aggiuntivi con il vaccino H1N1 confermano le raccomandazioni fatte in settembre. Il vaccino deve essere preferibilmente utilizzato secondo la scheda a due dosi, ma una dose singola potrebbe essere sufficiente negli adulti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni. I risultati di immunogenicità in adulti sani mostrano che una dose di Pandemrix porta verso un appropriato livello di protezione, in accordo a tutti i criteri stabiliti per i vaccini pandemici². Può essere preso in considerazione l'uso della stessa scheda a una dose negli adolescenti e nei bambini (al di sopra dei 10 anni di età);
- per Focetria, i dati sono sufficienti per concludere che il vaccino deve essere usato secondo la scheda a due dosi, ma una dose singola potrebbe essere sufficiente negli adulti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni. Nuovamente, questo è basato sui valori dell'immunogenicità in adulti sani dopo tre settimane dalla vaccinazione, che soddisfano tutti i criteri del CHMP. Può essere preso in considerazione l'uso della stessa scheda a una dose negli adolescenti e nei bambini (al di sopra dei 9 anni di età);
- per Celvapan, mentre il CHMP attende ulteriori dati, la scheda rimane al dosaggio con due dosi, ad un intervallo di tre settimane, per tutte le classi di età.

Il CHMP osserva che:

- allo stato attuale, mentre gli studi clinici con i vaccini mock-up H5N1 includevano in ampio numero di soggetti, il numero degli adulti o degli anziani che hanno

ricevuto il vaccino H1N1 nelle attuali sperimentazioni è ancora limitato.

- L'affidabilità a lungo termine dei risultati preliminari non è finora stabilita. Sperimentazioni in corso stanno analizzando la persistenza della risposta immunitaria dopo una singola dose di vaccino. Questi studi aiuteranno a capire quanto a lungo i livelli di anticorpi contro H1N1 dopo la somministrazione di una singola dose rimangono abbastanza alti al fine di contrastare l'influenza pandemica.
- Dagli studi clinici sono ancora attesi maggiori dati, e il CHMP li analizzerà appena saranno disponibili. Da ciò in futuro potrebbe risultare una modifica del dosaggio raccomandato.

Ove disponibili, i produttori hanno anche fornito al CHMP i risultati preliminari sulla sicurezza provenienti da studi clinici, registrando gli effetti collaterali che si sono manifestati nei soggetti vaccinati con i vaccini pandemici. Il CHMP ha analizzato questi dati e ha concluso che essi confermano il profilo di sicurezza dei vaccini, come previsto con i vaccini mock-up.

Cosa succederà in seguito?

Le opinioni del CHMP sul dosaggio della scheda per Pandemrix e Focetria sono in fase di trasmissione alla Commissione Europea per la concessione di una variazione dell'autorizzazione.

Le attuali raccomandazioni per tutti i vaccini pandemici sono accessibili sul sito web dell'EMA.

L'EMA fornirà gli aggiornamenti e le nuove informazioni che si renderanno disponibili. **bif**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/faq_comunicato_h1n1250909.pdf
www.agenziafarmaco.it/allegati/faq_vaccini231009.pdf

Prima della vaccinazione: l'anamnesi e il consenso informato

CAMPAGNA DI VACCINAZIONE CONTRO L'INFLUENZA A/H1N1v	
SCHEDA ANAMNESTICA PREVACCINALE	
Da compilare prima della vaccinazione	
ASL/AO/IRCCS	Regione
Informazioni sull'assistito	
Cognome e Nome	
Nato il / /	a Prov
Codice Fiscale o Residenza	
Vaccinazioni alle quali intende sottoporsi:	
<input type="checkbox"/> A/H1N1v	
<input type="checkbox"/> Vaccinazione per influenza stagionale	
<input type="checkbox"/> Altro	
Il/la vaccinando/a o suo tutore riferisce di essere a conoscenza di	
• Essere in stato di gravidanza	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/>
Se sì, specificare la settimana di gestazione	Se ci si trova nel I trimestre (Vedere nota 1)
• Avere malattie febbrili o infettive acute in atto	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> (Vedere nota 2)
• Avere altre malattie non infettive	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/>
Se sì, specificare)	
• Avere avuto reazioni o eventi avversi a seguito di vaccinazioni	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> (Vedere nota 3)
Se sì, quale reazione	a quale vaccino
• Aver effettuato trasfusioni e/o somministrazione di immunoglobuline negli ultimi 3 mesi	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> (Vedere nota 3)
• Aver avuto allergie ai componenti del vaccino: tiomersal – mercuriali, proteine dell'uovo	No <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> (Vedere nota 3)
Se sì, quali e quale reazione	
Data / /	Firma leggibile del vaccinando o suo tutore
VISTO: l'Operatore Sanitario
1. Situazione per la quale è consigliato rimandare la vaccinazione fino al superamento del I trimestre di gravidanza. 2. Situazione per la quale è consigliato rimandare la vaccinazione fino a risoluzione clinica 3. Situazione per la quale è consigliato contattare il medico curante prima dell'esecuzione della vaccinazione	
In caso di reazioni avverse compilare la scheda di sospetta reazione avversa a vaccino pandemico secondo le modalità indicate sul sito web www.agenziafarmaco.it/allegati/scheda_vaccini.pdf	

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/modulo_prevaccino_151009.pdf

MODULO INFORMATIVO E DI CONSENSO ALLA VACCINAZIONE CONTRO L'INFLUENZA DA VIRUS A/H1N1v 2009

Lei ovvero Suo/a figlio/a o la persona che Lei legalmente rappresenta sta per essere sottoposto/a alla vaccinazione contro l'influenza pandemica da virus A/H1N1v.

Una pandemia si verifica quando un nuovo virus influenzale circola in tutto il mondo e si diffonde facilmente da persona a persona perché non si è immunizzati (protetti) contro di esso.

Le manifestazioni dell'influenza pandemica in corso sono simili a quelle della comune influenza ma, talvolta, possono essere particolarmente gravi.

Al fine di contrastare la diffusione del virus, l'Autorità sanitaria nazionale offre la vaccinazione, in via prioritaria, a quelle categorie di persone per le quali è atteso il massimo beneficio, non solo come singoli, ma anche in termini di ricaduta sulla collettività.

Il vaccino FOCETRIA "stimola" le difese naturali dell'organismo, rendendole pronte nel caso di esposizione al virus pandemico. Quando una persona viene vaccinata, riceve, con una iniezione, alcune proteine del virus che non possono causare l'influenza, ma sono in grado di promuovere la formazione di anticorpi.

Oltre alle proteine del virus, il vaccino contiene un "adiuvante", cioè un composto in grado di favorire una risposta più efficace.

La confezione multidose contiene una quantità di vaccino utile per 10 trattamenti. Per evitare contaminazioni e garantire che la qualità del vaccino resti inalterata tra una vaccinazione e quella successiva, è stato aggiunto un conservante contenente mercurio, da tempo utilizzato in molte preparazioni farmaceutiche.

Io sottoscritto/a

dichiaro:

- di aver riferito correttamente le informazioni sul mio attuale stato di salute/sullo stato attuale di salute di mio figlio/a o della persona che rappresento legalmente;
- di avere avuto la possibilità di fare domande e di aver compreso le risposte alle richieste di chiarimenti relativamente a:
- informazioni contenute nell'allegato foglio illustrativo del vaccino FOCETRIA;
 - benefici e potenziali rischi della vaccinazione contro il virus A/H1N1;
 - necessità di trattenermi in ambulatorio per almeno 30 minuti, dopo la vaccinazione;
 - necessità di comunicare eventuali reazioni avverse al medico curante.

Pertanto, esprimo **Consenso** **Dissenso**
all'esecuzione della vaccinazione sopra indicata

*Firma leggibile dell'interessato/a o del rappresentante legale
del/la minore o della persona incapace*

.....

Firma dell'operatore sanitario

.....

Data / /

Le informazioni per il paziente

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Focetria sospensione iniettabile

Vaccino influenzale pandemico (H1N1)
(antigene di superficie, inattivato, adiuvato)

Legga attentamente questo foglio prima
che le venga somministrato questo
medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere/a.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Focetria e a che cosa serve
2. Prima di ricevere Focetria
3. Come viene somministrato Focetria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Focetria
6. Altre informazioni

1. Che cos'è Focetria e a che cosa serve

Focetria è un vaccino per la prevenzione di una influenza pandemica.

L'influenza pandemica è un tipo di influenza che si verifica con frequenza di qualche decennio e si diffonde rapidamente in tutto il mondo. I sintomi dell'influenza pandemica sono simili a quelli della comune influenza ma possono essere più gravi.

In seguito alla somministrazione del vaccino, il sistema immunitario (il sistema di difesa naturale del corpo) produce le proprie difese (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l'influenza.

2. Prima di ricevere Focetria

Non prenda Focetria

Se ha avuto una precedente reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente di Focetria (questi sono elencati alla fine del presente foglio illustrativo) oppure a qualsiasi eccipiente che potrebbe essere presente sotto forma di tracce come, ad esempio, proteine di uova o di pollo, ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici) o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB). Segni e sintomi di una reazione allergica possono includere eruzione cutanea pruriginosa, respiro affannoso (dispnea) e rigonfiamento del viso o della lingua. Tuttavia, in presenza di influenza pandemica, potrebbe essere opportuno ricevere il vaccino a condizione che appropriata assistenza medica sia immediatamente disponibile in caso si verifichi una reazione allergica.

Se ha qualche dubbio, consulti il medico o l'infermiere/a prima della somministrazione del vaccino.

Faccia particolare attenzione con Focetria

- In presenza di qualsiasi reazione allergica diversa da una reazione allergica improvvisa con pericolo di vita a qualsiasi componente del vaccino, al tiomersal (presente solo nel formato flacone multidose), alle proteine di uova o di pollo, a ovalbumina, formaldeide, kanamicina e neomicina solfato (antibiotici) o cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) (vedere il paragrafo 6. Altre informazioni);
- in presenza di grave infezione accompagnata da febbre alta (oltre 38°C). In tale evenienza, la vaccinazione viene normalmente rimandata a quando si sentirà meglio. Infezioni minori come, ad esempio, il raffreddore, non rappresentano normalmente un problema; il medico o l'infermiere/a le comunicherà se potrà sottoporsi alla vaccinazione con Focetria;
- se si richiede un esame del sangue per rilevare la presenza di un'eventuale infezione da determinati virus. Nelle prime settimane dalla vaccinazione con Focetria gli esiti di tali esami potrebbero non risultare accurati. Informi il medico richiedente gli esami che ha recentemente assunto Focetria.

In questi casi **informi il medico o l'infermiere/a**, perché la vaccinazione potrebbe essere sconsigliata oppure potrebbe essere necessario rimandarla.

Assunzione di Focetria con altri medicinali

Informi il medico o l'infermiere/a se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o se le è stato somministrato un altro vaccino di recente.

Le informazioni disponibili suggeriscono che Focetria può essere somministrato in concomitanza con un tipo di vaccino influenzale stagionale definito vaccino non adiuvato a subunità.

Non sono disponibili informazioni sulla somministrazione del vaccino Focetria in concomitanza con altri vaccini diversi dal vaccino stagionale. Se tuttavia non è possibile evitare tale necessità, i vaccini vanno iniettati in arti differenti. In questi casi, gli effetti indesiderati possono essere più marcati.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico in caso sospetti di essere incinta o programmi una gravidanza. Deve consultare il medico relativamente alla possibilità di ricevere Focetria.

Il vaccino può essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni effetti elencati nel paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati" possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Focetria

Questo vaccino nel flaconcino multidose contiene il conservante tiomersal, ed è possibile che lei abbia una reazione allergica. Informi il medico se sa di avere una qualsiasi allergia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) e meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose da 0,5 ml; è quindi essenzialmente senza sodio e senza potassio.

3. Come prendere Focetria

Il medico o l'infermiere/a le somministrerà il vaccino in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino verrà iniettato in un muscolo (normalmente nella parte superiore del braccio).

Adulti, compresi gli anziani

Somministrazione di una dose (0,5 ml) di vaccino.

Una seconda dose di vaccino da 0,5 ml potrà essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni

Lei o suo figlio riceverà una dose da 0,5 ml di vaccino.

Una seconda dose di 0,5 ml di vaccino potrà essere somministrata dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Bambini di età compresa tra 6 mesi e 8 anni

Lei o suo figlio riceverà una dose da 0,5 ml di vaccino e una seconda dose da 0,5 ml dopo un intervallo di almeno 3 settimane.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

La vaccinazione di soggetti appartenenti a questa fascia di età non viene attualmente raccomandata.

Per i pazienti a cui viene somministrata una prima dose di Focetria si consiglia di completare il ciclo di vaccinazione con questo medicinale (e non con un altro vaccino contro l'influenza H1N1).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Focetria può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo la vaccinazione possono verificarsi reazioni allergiche, raramente con comparsa di shock. I medici sono consapevoli di questa eventualità e hanno a disposizione le misure d'emergenza necessarie per questi casi.

Studi clinici condotti con il vaccino hanno evidenziato che gli effetti indesiderati sono lievi e di breve durata. Gli effetti indesiderati sono generalmente simili a quelli associati alla somministrazione di vaccini influenzali stagionali.

La frequenza di possibili effetti indesiderati elencati di seguito viene definita in base alla seguente convenzione:

- molto comune (più di 1 soggetto su 10)
- comune (1-10 soggetti su 100)
- non comune (1-10 soggetti su 1000)
- raro (1-10 soggetti su 10.000)
- molto raro (meno di 1 soggetto su 10.000).

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati rilevati con l'uso di Focetria in studi clinici condotti su adulti, compresi gli anziani.

Molto comune

Dolore, indurimento della pelle in corrispondenza del sito di iniezione, arrossamento, gonfiore o dolore nel sito di iniezione, dolore a livello muscolare, mal di testa, sudorazione, stanchezza, stato di indisposizione generale e brividi.

Comune

Lividi in corrispondenza del sito di iniezione, febbre e nausea.

Non comune

Sintomi simili a quelli dell'influenza.

Raro

Convulsioni, gonfiore agli occhi e anafilassi.

Questi effetti indesiderati scompaiono generalmente entro 1-2 giorni senza trattamento. Se dovessero persistere, **consulti il medico**.

Effetti indesiderati risultanti da studi clinici condotti su bambini

È stato condotto uno studio clinico con un vaccino simile su bambini. Gli effetti indesiderati molto comuni generalmente riportati nella fascia di età compresa tra 6 e 36 mesi per singola dose sono risultati irritabilità, pianti insoliti, sonnolenza, diarrea e cambiamenti nelle abitudini alimentari. Gli eventi sistemici molto comuni riscontrati nei bambini comprendono cefalea e fatica. Negli adolescenti, gli eventi molto comuni sono stato di indisposizione generale, mialgia, cefalea, fatica, sudorazione, nausea e brividi.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si sono verificati nei giorni o nelle settimane successivi all'immunizzazione con vaccini sia adiuvati che non adiuvati somministrati di routine ogni anno per la prevenzione dell'influenza. Tali effetti indesiderati potrebbero insorgere in seguito all'uso di Focetria.

Non comune

Reazioni generalizzate della pelle, inclusa l'orticaria.

Raro

Reazioni allergiche che comportano un calo pericoloso di pressione arteriosa che, se non trattate, possono anche causare shock. I medici sono consapevoli di questa eventualità e hanno a disposizione le misure d'emergenza necessarie per questi casi, per accessi convulsivanti, forti dolori lancinanti o palpitanti che si irradiano lungo uno o più nervi, bassa conta piastrinica che potrebbe comportare emorragia o brividi.

Molto raro

Vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni che può causare eruzioni cutanee, dolori alle articolazioni e problemi renali), disturbi neurologici, come encefalomielite (infiammazione del sistema nervoso centrale), neurite (infiammazione dei nervi) e una forma di paralisi nota come sindrome di Guillain-Barré.

Se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati **informi immediatamente il medico o l'infermiere/a**.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato

non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico**.

5. Come conservare Focetria

Tenere Focetria fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Focetria dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Non congelare.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Altre informazioni**Cosa contiene Focetria****Principio attivo**

Antigeni di superficie del virus dell'influenza (emoagglutinina e neuraminidasi)* del ceppo: analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-181) 7,5 microgrammi** per dose da 0,5 ml (*propagato su uova; **microgrammi di emoagglutinina).

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni OMS e alla decisione EU sulla pandemia.

Adiuvante

Il vaccino contiene un "adiuvante" (MF59C.1) per stimolare una risposta più efficace. MF59C.1 è un'emulsione olio/acqua contenente 9,75 mg di squalene, 1,175 mg di polisorbato 80 e 1,175 mg di sorbitan trioleato in tampone citrato. Le quantità indicate si riferiscono a una dose da 0,5 ml di vaccino.

Eccipienti

Gli eccipienti sono: tiomersal (solo flaconcino multi-dose), sodio cloruro, potassio cloruro, potassio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico diidrato, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, sodio citrato, acido citrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Focetria e contenuto della confezione

Focetria è un liquido bianco lattiginoso.

Viene fornito come segue:

- in siringa pronta per l'uso contenente una singola dose iniettabile da 0,5 ml;
- in un flaconcino contenente dieci dosi iniettabili da 0,5 ml ciascuna.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina 1 – Siena
Italia.

Produttore

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. –
Loc. Bellaria Sovicille
53018 Rosia (SI)
Italia.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

Siringa pronta per l'uso contenente una singola dose iniettabile da 0,5 ml.

Attendere che il vaccino abbia raggiunto la temperatura ambiente prima dell'uso. Agitare delicatamente prima dell'uso.

Flacone contenente dieci dosi iniettabili (0,5 ml ciascuna).

Attendere che il vaccino prelevato abbia raggiunto la temperatura ambiente prima della somministrazione. Agitare delicatamente il flacone multidose ogni volta prima di prelevare una dose (0,5 ml) del vaccino con la siringa.

Il vaccino non va somministrato per via intravascolare o sottocutanea.

Il vaccino non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il 10/2009

L'autorizzazione di Focetria è stata rilasciata in "circostanze eccezionali".

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà regolarmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'EMA: www.emea.europa.eu **bif**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/modulo_prevaccino_151009.pdf

Vaccino Focetria: chiarimenti sul foglio illustrativo

A seguito di richieste di chiarimento in merito agli stampati di Focetria già distribuiti, si ribadisce quanto già riportato all'articolo 3 del provvedimento nazionale di Focetria Determinazione/C n. 309/2009.

Disposizioni transitorie

I testi approvati del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, del foglio illustrativo e delle etichette sono quelli disponibili nel sito www.agenziafarmaco.it. Al fine di rendere immediatamente disponibile il vaccino pandemico Focetria per garantire l'inizio della campagna vaccinale in accordo alle tempistiche definite all'art. 3 dell'ordinanza 11 settembre 2009 del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, nei primi cicli distributivi le informazioni contenute nelle singole confezioni del vaccino potrebbero non corrispondere a quelle pubblicate sul sito dell'Agenzia italiana del farmaco e potrebbero essere disponibili in lingua differente da quella italiana. Le modalità di distribuzione e di utilizzo sono stabilite dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali.

Di seguito si rende inoltre disponibile un documento che riassume le istruzioni da adottare per un corretto uso del vaccino Focetria in flacone multi dose e siringa pre-riempita.

AIFA - 30/10/2009

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/fi_focetria_chiarimenti301009.pdf

Vaccino Focetria: istruzioni per l'uso

Istruzioni per l'uso di Focetria in flacone multidose

1. Assicurarsi che il frigorifero in cui il vaccino è stato conservato abbia mantenuto al suo interno una temperatura tra 2 e 8 °C. Il vaccino non deve essere congelato.
2. Al momento del primo uso del flacone, controllare la data di scadenza e riportare sul flacone la data e l'ora corrispondente al prelievo della prima dose di vaccino.
3. Tra un uso ed il successivo, il flacone va riposto in frigorifero, tra 2 e 8 °C. Nonostante Focetria in flacone multidose contenga un conservante in grado di limitare la proliferazione microbica, come buona pratica clinica nel contesto di una vaccinazione di massa, si raccomanda di usare il flacone non oltre le 24 ore dopo la prima apertura.
4. Se il flacone è stato già usato in precedenza, controllare sia la data di scadenza che la data e l'ora del primo prelievo. Non usare il flacone oltre le 24 ore di utilizzo dopo il primo prelievo.
5. Focetria in flacone multidose si presenta come una sospensione lattiginosa.
Prima di somministrare il vaccino, ispezionare visivamente il flacone per accertarsi che la soluzione appaia omogenea e priva di particolato. In caso contrario, il vaccino non va somministrato.
6. Prima della somministrazione, attendere che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente.
7. Agitare il flacone delicatamente prima di prelevare ogni dose di vaccino.
8. Pulire la superficie del tappo di gomma del flacone con alcool al 70% (ad esempio con un batuffolo di cotone idrofilo imbevuto) prima di inserire l'ago nel flacone.
9. Ogni dose da 0,5 ml di vaccino va prelevata con una siringa per iniezioni sterile, usando una tecnica asettica (tale da prevenire una contaminazione microbica). Un flacone multidose permette di prelevare fino a 10 dosi di vaccino da 0,5 ml.
Si raccomanda l'uso di siringhe di piccola capacità (da 0,5 ml o 1 ml) al fine di minimizzare lo spreco di vaccino.
10. Gettare il vaccino se si pensa che la sterilità sia stata compromessa.
11. Il vaccino va somministrato con iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. In soggetti con una massa muscolare ridotta (ad esempio nei bambini piccoli) il vaccino può essere iniettato nella porzione anterolaterale della coscia. Si raccomanda l'uso di aghi idonei per iniezioni intramuscolari, aventi in genere una lunghezza

di 25 mm (1 inch).

12. Il vaccino non va mai somministrato per via endovenosa o sottocutanea.
13. Le siringhe e gli aghi sterili non vanno usati per più di un'iniezione, al fine di evitare la trasmissione di agenti patogeni da una persona all'altra.
14. Una volta che l'iniezione è stata eseguita, il copri-ago non va reinserito e la siringa va gettata così com'è negli appropriati contenitori di sicurezza ad uso medico per aghi e siringhe.
15. Alla fine della giornata, qualsiasi rimanenza di vaccino in siringhe o di altro materiale di scarto deve essere eliminata in maniera idonea. Eventuali dosi di vaccino prelevate dai flaconi e non somministrate non vanno usate nei giorni successivi; il flacone multidose utilizzato ma non terminato a fine giornata deve essere riposto in frigorifero ad una temperatura tra 2 e 8 °C, ma deve essere utilizzato entro le 24 ore dal primo utilizzo (controllare la data e l'orario d'apertura trascritta sul flacone, come descritto al punto 2).

Istruzioni per l'uso di Focetria in siringa preriempita

1. Assicurarsi che il frigorifero in cui il vaccino è stato conservato abbia mantenuto al suo interno una temperatura tra 2 e 8 °C. Il vaccino non deve essere congelato.
2. Focetria in siringa preriempita si presenta come una sospensione lattiginosa. Prima di somministrare il vaccino, ispezionare visivamente la siringa per accertarsi che la soluzione appaia omogenea e priva di particolato. In caso contrario, il vaccino non va somministrato.
3. La siringa contiene 0,5 ml di vaccino ed è munita di un ago fisso da 25 mm (1 inch).
4. Prima della somministrazione, attendere che il vaccino raggiunga la temperatura ambiente.
5. Agitare delicatamente la siringa con il vaccino.
6. Il vaccino va somministrato con iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. In soggetti con una massa muscolare ridotta (ad esempio nei bambini piccoli) il vaccino può essere iniettato nella porzione anterolaterale della coscia.
7. Il vaccino non va mai somministrato per via endovenosa o sottocutanea.
8. Una volta che l'iniezione è stata eseguita, il copri-ago non va reinserito e la siringa va gettata così com'è negli appropriati contenitori di sicurezza ad uso medico per aghi e siringhe. **bif**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/allegati/fi_focetria_chiarimenti301009.pdf

Sicurezza ed efficacia del vaccino pandemico: i dati della letteratura

I risultati di uno studio clinico su un nuovo vaccino influenzale A (H1N1) in vari gruppi d'età

La sicurezza e l'immunogenicità di un vaccino inattivato contro il virus della pandemia (H1N1) 2009, preparato con virus frammentati, sono state valutate in uno studio clinico randomizzato condotto in Cina. Sono stati arruolati soggetti tra i 3 e i 77 anni, suddivisi in quattro gruppi di età. La schedula vaccinale prevedeva due dosi somministrate a distanza di 21 giorni. I soggetti ricevevano placebo o vaccino, non adiuvato o adiuvato con un sale di alluminio, alla dose di 7,5 microgrammi, 15 microgrammi o 30 microgrammi. Le analisi sierologiche erano effettuate ai giorni 0, 21 e 35.

Duemiladuecento soggetti hanno ricevuto la prima dose di vaccino o placebo e 2103 (95,6%) anche la seconda. Nessun evento avverso grave associato al vaccino è stato registrato. Dal 5,5 al 15,9% dei soggetti appartenenti al gruppo che ha ricevuto vaccino non adiuvato hanno presentato reazioni sistemiche o nel sito di iniezione, prevalentemente di lieve entità.

Tra coloro che avevano ricevuto 15 microgrammi di vaccino non adiuvato un titolo di 1:40 o superiore al test

di inibizione dell'emoagglutinazione è stato raggiunto, a partire dal giorno 21, nel 74,5% dei soggetti di 3-11 anni, nel 97,1% di quelli di 12-17 e di 18-60 anni, e nel 79,1% di quelli di 61 anni o più; dal giorno 35, nei vari gruppi d'età le percentuali sono cresciute, rispettivamente, fino al 98,1%, 100%, 97,1% e 93,3%.

La proporzione dei soggetti con un titolo di 1:40 o superiore è stata generalmente più elevata tra coloro che avevano ricevuto 30 microgrammi di vaccino, con o senza adiuvante. Il vaccino senza adiuvante è stato associato a minori reazioni locali e una maggiore risposta immunitaria rispetto ai vaccini adiuvati.

Conclusioni. Secondo gli autori, questi dati suggeriscono che una singola dose di 15 microgrammi di antigene emoagglutinico, senza adiuvante alluminio, induce una tipica risposta immunitaria protettiva nella maggioranza dei soggetti tra 12 e 60 anni di età. Risposte inferiori, dopo una sola dose di vaccino, sono state invece osservate sia nei soggetti più giovani che in quelli più vecchi.

Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 2009; 361.

La farmacovigilanza sui vaccini pandemici

Le informazioni sulla sicurezza di un qualsiasi prodotto nuovo, sia esso un farmaco o un vaccino, non sono mai esaustive al momento del rilascio dell'autorizzazione in commercio perché l'esposizione al medicinale è limitata numericamente ai soggetti sottoposti ai trial clinici e qualitativamente non riguarda tutte le categorie di possibili utilizzatori.

Nel caso specifico dei vaccini pandemici, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha pubblicato diverse linee guida regolatorie. In linea con queste indicazioni europee aziende farmaceutiche ed autorità regolatorie devono acquisire e gestire rapidamente le informazioni di sicurezza e particolare attenzione deve essere rivolta alle reazioni avverse gravi o fatali, alle reazioni avverse gravi e inattese e agli eventi avversi di particolare interesse. Inoltre devono essere utilizzate definizioni standard dei casi individuati, secondo la Brighton Collaboration, la terminologia MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) e, per

i fallimenti vaccinali, la terminologia del CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Devono poi essere monitorate le donne in gravidanza ed i soggetti immunodepressi sottoposti a vaccinazione. In Italia le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono inviate ai Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie di competenza che provvedono all'inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF) cui segue un messaggio automatico di notifica indirizzato all'azienda titolare del farmaco/vaccino. Le segnalazioni vengono poi trasferite nel database Europeo di EudraVigilance.

Requisiti preliminari di farmacovigilanza e documentazione standard prima dell'inizio della vaccinazione sul paziente

Per un adeguato monitoraggio chiunque effettui la vaccinazione dovrà, prima di iniziare, registrare una serie

La farmacovigilanza

La farmacovigilanza comprende una serie di attività finalizzate alla valutazione continuativa di tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i farmaci in commercio, un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. I dati relativi alla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc. In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte mediante la Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva dal novembre 2001. Questo sistema ha creato un network tra l'AIFA, le 21 Regioni, 204 Unità Sanitarie Locali, 112 Ospedali, 38 IRCCS (Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico) e 561 industrie farmaceutiche. Attraverso tale network gli operatori sanitari segnalano all'AIFA le reazioni avverse sospette osservate sul territorio italiano. La rete di farmacovigilanza è, inoltre, in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance che raccoglie in un database europeo i dati forniti a livello nazionale. L'AIFA promuove anche programmi e studi di farmacovigilanza attiva con l'obiettivo di aumentare le conoscenze sui farmaci e definire meglio la loro sicurezza d'uso, migliorare le modalità con cui vengono utilizzati, stabilire un profilo di sicurezza che meglio corrisponda alla reale pratica medica e descrivere in maniera più realistica le caratteristiche dei pazienti in trattamento. Sono, infine, sottoposti a monitoraggio intensivo tutti i farmaci di nuova immissione in commercio, i farmaci per i quali è stata approvata una modifica delle condizioni d'impiego e tutti i vaccini. •

di informazioni riferite al paziente e al vaccino somministrato. Tali dati, raccolti sulla base di modelli predefiniti, andranno registrati per via informatica e forniti alla ASL di riferimento con cadenza settimanale.

a. Dati paziente:

1. l'identificativo del soggetto (possibilmente con lettura ottica del codice a barre della scheda sanitaria)
2. età
3. sesso
5. ASL
6. categoria di appartenenza del soggetto (pubblica utilità o paziente a rischio); per i soggetti di pubblica utilità specificare la categoria; per i pazienti a rischio riportare il codice unico di esenzione per patologia o per lo stato di gravidanza
7. eventuale vaccinazione antinfluenzale stagionale (stagione 2009/2010)
8. medico vaccinatore.

b. Dati vaccino:

1. nome commerciale
2. numero di lotto
3. numero di dose
4. sede di inoculo
5. data vaccinazione.

Inoltre, chiunque effettui la vaccinazione dovrà avere a disposizione ed utilizzare la *Documentazione standardizzata di somministrazione*.

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. *Scheda di segnalazione sospetta reazione avversa ai vaccini pandemici*
3. Elenco e definizioni standard di caso (Brighton Collaboration) disponibili degli eventi avversi di interesse
4. *Riferimenti e contatti del responsabile di FV della propria struttura e del referente per la prevenzione*
5. Informativa sulla vaccinazione e modulistica specifica ancora in corso di definizione **bif**

Il rispetto dei requisiti per la farmacovigilanza e della documentazione standardizzata non è da considerarsi un semplice aspetto burocratico, ma è finalizzato al rapido recupero dei dati ed al pronto intervento regolatorio, qualora dovesse presentarsi un problema di sicurezza. •

Fonte: www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/vaccini.html

La farmacovigilanza sui farmaci antivirali

I farmaci antivirali sono utilizzati per la prevenzione e il trattamento delle infezioni influenzali e rivestono pertanto un ruolo fondamentale anche nel trattamento e nella profilassi dei soggetti esposti al virus A(H1N1). Attualmente sono disponibili quattro principi attivi con attività antivirale. Questi appartengono a due classi di farmaci antivirali: i bloccanti dei canali ionici M2 (amantadina e rimantadina) e gli inibitori delle neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir).

Il nuovo virus dell'influenza A(H1N1) scoperto negli uomini in Messico e USA è resistente all'amantadina e alla rimantadina. I test di laboratorio comunque indicano che questi virus possono essere sensibili a oseltamivir e zanamivir.

Il Ministero della Salute ha acquistato circa 10 milioni di cicli di farmaci antivirali che sono stati e continueranno ad essere progressivamente trasferiti a livello periferico, su base regionale, secondo un Piano di distribuzione concordato con le Regioni. I due farmaci antivirali inibitori delle neuraminidasi per la prevenzione e il trattamento dei soggetti esposti al virus A(H1N1) in commercio in Italia sono: Tamiflu (oseltamivir) e Relenza (zanamivir).

Raccomandazioni e linee guida circa l'utilizzo di questi farmaci sono state emanate da:

- OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) di Atlanta
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) di Stoccolma

Tamiflu e Relenza sono farmaci già in commercio da anni che potranno aiutare a ridurre gli effetti di questa influenza. Il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile e, comunque, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali. Ulteriori informazioni possono essere trovate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo disponibili nelle pagine dedicate a Tamiflu e Relenza.

È raccomandato, nei casi sospetti, anche l'utilizzo del farmaco nelle donne in gravidanza o allattamento, in soggetti affetti da asma, in obesi con Indice di Massa Corpo-

rea (BMI – body mass index) superiore a 30, bambini di età inferiore a 2 anni, persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari, diabete ed altri disordini metabolici, infezione da HIV ed immunodepressi per cause naturali o iatrogene.

Come tutti i farmaci, anche gli antivirali possono causare reazioni avverse/effetti collaterali, ma non a tutti coloro che li assumono. Il largo utilizzo di questi farmaci durante la pandemia e l'esposizione di popolazioni normalmente non trattate con questi farmaci potrebbe far aumentare l'incidenza di reazioni avverse anche note o rare.

In situazione di pandemia il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati contro il virus pandemico potrebbe essere diverso dal profilo di sicurezza stabilito al di fuori di una pandemia.

Durante la pandemia è infatti prevedibile che un gran numero di cittadini assumerà farmaci antivirali in un arco di tempo limitato. Tra i gruppi di soggetti per i quali sino a oggi non era prevista l'assunzione di questi farmaci per l'influenza sono compresi i bambini di età inferiore a un anno e le donne in gravidanza.

Pertanto, è necessario che le sospette reazioni avverse occorse durante la somministrazione di questi farmaci vengano tempestivamente segnalate dagli operatori sanitari e/o eventualmente dai cittadini attraverso la scheda di segnalazione di reazione avversa. La scheda dovrà essere inviata ai Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture sanitarie di competenza che provvederanno all'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Le segnalazioni verranno poi trasferite nel database Europeo di Eudravigilance.

Per saperne di più

Si richiede una particolare attenzione per le reazioni avverse gravi o fatali, per le gravi e inattese e per quelle che si verificano in donne in gravidanza e allattamento, nei bambini e nei pazienti immunocompromessi. Inoltre sono di interesse, e quindi da segnalare, le reazioni avverse neuropsichiatriche, la mancanza di efficacia e/o sviluppo di resistenza e gli errori terapeutici. **bif**

Fonte: www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/antivirali.html

Il Piano Nazionale di Farmacovigilanza

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 di 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.

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 pandemico³⁻⁷ 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-Barré;
- 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).

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 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 regionali 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 co-

stante 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 I) una sintesi delle attività relative all'incoraggiamento, facilitazione e gestione della segnalazione spontanea, e la distribuzione per ruoli:

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 II. 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).

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

Tabella I. Sintesi delle attività ai vari livelli.

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

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.

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 della forza lavoro per effetto della pandemia. È quindi necessario definire le priorità utilizzando, come criteri, la gravità e l'incidenza degli eventi e, in relazione a questi ultimi, le classi sistemico-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.

Tabella II. 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

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 219/2006*.

In collaborazione con un Centro regionale di farmacovigilanza è in corso di definizione un programma per l'elaborazione automatica del Proportional Reporting Rate;

*Le 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 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.

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 III).

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

Il presunto segnale identificato sarà tempestivamente approfondito e verificato.

Attività 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 verificatisi durante lo studio. È 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 controllo¹² 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 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. È 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, ecc.) 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.

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 cia-

Tabella III. 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) |

scuna 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.

È 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 efficienti 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.

Antivirali

Una strategia di farmacovigilanza europea per gli antivirali è stata concordata in sede EMEA¹³. 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'EMA. Ogni Stato Membro può avere un NCA responsabile della informazione e comunicazione degli eventi avversi del farmaco. Per garantire una appropriata comunicazione l'EMA 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
Amantadina	FR	IT	ES
Rimantadina	FR	IT	ES

In generale tutte le valutazioni sulla sicurezza degli antivirali saranno coordinate dall'EMA.

In AIFA è identificato un referente per l'EMA per la gestione della sicurezza del principio attivo oseltamivir ed un team dedicato alle attività di FV sugli antivirali.

Segnalazioni spontanee

È 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'EMA con il calendario riportato nella tabella IV.

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).

Tabella IV. Calendario della procedura coordinata dall'EMA per la gestione delle reazioni gravi.

-
- Day 0.** Descrizione del segnale rilevato e diffusione via EPITT a tutti gli Stati Membri.
-
- 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
-
- 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)
-
- Day 8.** Aggiornamento del SAR in base alle osservazioni ricevute
-
- Day 9.** Approvazione del SAR finale da parte del PhVWP e del CHMP tramite procedura scritta
-
- 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 all'immissione in commercio
-
- 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
-

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 dell'AR

Day 11. La ditta titolare dell'autorizzazione immissione in commercio riceve l'AR finale

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.

Attività 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 alla 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 di 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 pag. 185)
- c.** follow-up dei pazienti/contatti esposti agli antivirali più facilmente realizzabile se l'uso di tali medicinali sarà gestito 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.

Formazione

Per la formazione si rimanda a pag. 185.

Particolari gruppi di popolazione

Popolazioni pediatriche

Donne in gravidanza

Oltre al monitoraggio delle donne in gravidanza esposte al vaccino previsto dalle raccomandazioni del CHMP e già menzionato (pag. 182) ed alle iniziative citate (pag. 185) 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'EMA e che verranno implementate da AIFA appena rese disponibili dall'Agenzia Europea. **bif**

Riferimenti bibliografici

1. Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale.
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_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). (EMA/CPMP/4986/03).
4. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing-authorisation application (CPMP adopted December 2008). (EMA/CPMP/4717/03).
5. EMA/PDCO standard paediatric investigation plan for non-adjuvanted or adjuvanted pandemic influenza vaccines during a pandemic (PDCO adopted June 2009). (EMA/405779/2009). Updated on 6 July 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). (EMA/CHMP/VWP/263499/2006).
7. Core SPC for pandemic influenza vaccines (CHMP adopted June 2005). (EMA/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 (EMA/359381/2009). Supersedes EMA/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. EMA/468326/2009 (adopted by CHMP on 23 July 2009).

Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 novembre 2009

SOC	Totale	%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	200	53,5
Patologie del sistema nervoso	142	38,0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	69	18,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	60	16,0
Patologie gastrointestinali	56	15,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	48	12,8
Patologie vascolari	25	6,7
Infezioni ed infestazioni	21	5,6
Patologie cardiache	14	3,7
Disturbi psichiatrici	14	3,7
Patologie dell'occhio	14	3,7
Patologie dell'orecchio e del labirinto	8	2,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	5	1,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2	0,5
Disturbi del sistema immunitario	2	0,5
Esami diagnostici	1	0,3
Patologie epatobiliari	1	0,3
Totale casi (numero pazienti)	374	100,0

Situazione al 10 novembre 2009

In data 14 ottobre è iniziata in Italia la vaccinazione contro l'influenza da virus A(H1N1)v ed alla data del 10 novembre 2009 sono state somministrate circa 147.000 dosi di vaccino. In accordo con quanto definito dal Piano Nazionale di Farmacovigilanza, vengono pubblicati i dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino contro il virus A (H1N1)v 2009 segnalate alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dall'inizio della campagna vaccinale (14 ottobre).

Al 10 novembre, nella RNF sono state inserite 190 segnalazioni di sospette reazioni avverse in seguito a somministrazione di vaccino pandemico Focetria per un totale di 443 reazioni osservate. Un elevato numero di segnalazioni era atteso a causa dell'attenzione dedicata a questa vaccinazione e testimonia la garanzia di una continua sorveglianza da parte di vaccinatori, segnalatori e responsabili locali di farmacovigilanza.

La tipologia di reazioni osservate più frequentemente è simile a quella delle reazioni ai vaccini stagionali, si tratta di reazioni previste anche per il vaccino pandemico.

Quattro segnalazioni sono relative a bambini fino ad 11 anni, 2 riguardano gli adolescenti e tutte le altre le fasce di età più elevata, nel 75% dei casi la reazione era già risolta o in miglioramento all'atto della segnalazione stessa, in circa il 16% il paziente non era ancora guarito e l'esito non era disponibile nel 8%.

È stato segnalato un decesso in vicinanza temporale con la vaccinazione occorso in un paziente con polipatologie, l'analisi dei dati parziali finora presentati porta a considerare il decesso non correlabile alla vaccinazione.

Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono la cefalea (reazione del sistema nervoso più frequentemente riportata), la febbre ed i dolori articolari; segnalate anche diverse tipologie di reazioni locali come dolore, gonfiore, eritema nella sede di somministrazione.

La tipologia di reazioni osservate più frequentemente è simile a quella delle reazioni ai vaccini stagionali, si tratta di reazioni previste anche per il vaccino pandemico.

Allo stato attuate non sono stati evidenziati segnali di pericolo con la somministrazione del vaccino pandemico.

Aggiornamento al 17 novembre 2009.

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel periodo dall'11 al 17 novembre sono state inserite 185 segnalazioni di sospette reazioni avverse in seguito a somministrazione di vaccino pandemico Focetria, di cui 14 definite gravi.

Complessivamente, dall'inizio della vaccinazione (circa 334.000 dosi somministrate) il database della RNF contiene 374 segnalazioni (rispetto alla precedente settimana un caso è stato eliminato in quanto duplicato) corrispondenti a 839 reazioni.

In circa l'84% dei casi sono state segnalate reazioni non gravi, nel 10% la gravità non è stata definita e le rimanenti sono state considerate gravi.

Ventisei segnalazioni riguardano i bambini e 10 gli adolescenti; reazioni avverse sono state segnalate anche in 6 gestanti (al 2° e 3° trimestre di gravidanza).

Le segnalazioni sono pervenute dalla maggior parte

delle Regioni ad esclusione di Valle d'Aosta, Abruzzo, Molise e Basilicata.

È stato riportato un altro caso di decesso in un soggetto vaccinato appartenente alla categoria dei pazienti a rischio; al riguardo sono in corso degli accertamenti per valutare l'eventuale relazione causale con la vaccinazione, anche se i dati clinici preliminari attualmente disponibili sembrano escludere tale nesso di causalità. **bif**

Ulteriori aggiornamenti relativi alle reazioni avverse segnalate saranno periodicamente pubblicati sul sito web dell'AIFA
www.agenziafarmaco.it

Fonte: www.agenziafarmaco.it/PRIMO_PIANO/primopiano049.html

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)	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 Valutare le segnalazioni	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 in rete Inserire le schede di segnalazione Fornire l'informazione di ritorno Aggiornare le schede di segnalazione	Verificare le codifiche Valutare il nesso di causalità Supportare le strutture sanitarie	Necessità di formazione adeguata Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale Conoscenza modalità di vaccinazione
S-PSUR	Valutare PSUR, predisporre Assessment Report e fornire commenti su AR Richiedere collaborazione CR		Trasferire alla Prevenzione le informazioni sui casi e gli aggiornamenti di sicurezza che si ricevono dall'AIFA	Se disponibili valutare S-PSUR	Limitatezza delle risorse
Segnali	Analizzare i segnali in collaborazione con i CR Partecipare al monitoraggio europeo Diffondere le informazioni derivanti dall'analisi dei segnali			Analizzare i segnali in collaborazione con AIFA e con i referenti regionali indicati dalla Prevenzione regionale	Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale Necessità di identificare referenti regionali indicati dalla Prevenzione regionale
Attività supplementari	Partecipare alle attività europee Effettuare la sorveglianza nei bambini Acquisire i background di incidenza				Necessità di definire le modalità di sorveglianza con l'ISS Necessità di definire le modalità di acquisizione con l'ISS
Formazione	Formare i formatori regionali	Partecipare alla formazione dei formatori Fornire gli interventi formativi a livello locale	Partecipare alla formazione Fornire gli interventi formativi agli operatori sanitari	Supportare e partecipare alle attività formative a livello locale	Coordinamento tra FV e Prevenzione a livello regionale e locale Necessità di identificare referenti regionali indicati dalla Prevenzione regionale



Fotografa ancora... e vinci col Bif!

Il Bif lancia il concorso:

Fotografare l'abuso di antibiotici

Le foto dovranno avere come tema "L'abuso di antibiotici".

Gli autori sono liberi di esprimere la propria creatività; pertanto le foto non saranno necessariamente realistiche e/o di contenuto medico-scientifico.

In palio 30 copie del volume
di Luigi Pagliaro
*Medicina basata sulle evidenze
e centrata sul paziente*

Consulta il regolamento su
www.agenziafarmaco.it

bif

Bollettino d'Informazione sui Farmaci
Bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco

4/09

INTRODUZIONE

- 145 Influenza A(H1N1). I vaccini, gli antivirali e la farmacovigilanza
- 146 Rapporto sull'influenza A(H1N1) in Italia al 17 novembre 2009
- 149 "Kit" per la vaccinazione pandemica

IL VACCINO INFLUENZALE PANDEMICO

- 150 L'EMA raccomanda l'autorizzazione dei vaccini
- 152 I vaccini influenzali pandemici autorizzati con procedura "core dossier".
La nota esplicativa dell'EMA
- 162 Pandemia e vaccino.
Le domande più frequenti
- 170 Prima della vaccinazione: l'anamnesi e il consenso informato
- 172 Le informazioni per il paziente
- 176 Vaccino Focetria: istruzioni per l'uso
- 177 Sicurezza ed efficacia del vaccino pandemico: i dati della letteratura

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA

- 178 La farmacovigilanza sui vaccini pandemici
- 180 La farmacovigilanza sui farmaci antivirali
- 181 Il Piano Nazionale di Farmacovigilanza
- 189 Dati sulle sospette reazioni avverse al vaccino al 17 novembre 2009