



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2018-2019

CONTRIBUTO DELLE ONG ALLA VACCINOVIGILANZA Contribution of NGO to vaccine-vigilance

Roselena Nigro

Farmacista territoriale presso Farmacia De Pisis, Bologna

Keywords

Vaccine-vigilance
Safety
AEFI (adverse event
after immunization)
SAEs (severe adverse
events)
WHO
MSF

Abstract

The aim of this article is to determine the contribution to vaccine-vigilance from stakeholders managing vaccination campaigns (organization non governative or others health care stakeholders) in relationship to the tools set out from WHO (World Health Organization). Moreover, it is interesting to understand how vaccine-vigilance developed in years and the aim and objectives have changed since its creation. Analysis of vaccine-vigilance of MEDICINS SANS FRONTIERES (MSF) during their vaccination campaigns has been taken into consideration in order to understand which is the weight in vaccine-vigilance in Low and Medium income Countries, where political and health conditions are difficult. Moreover, we also aimed to understand how WHO intended to face on new challenge of distrust of the people on vaccines and on immunization programs.

Introduzione

Le organizzazioni non governative che si occupano di sanità impiegano una larga parte delle loro risorse in campagne di immunizzazioni delle popolazioni di Paesi con basso o medio reddito, che per molte ragioni (sistemi di sanità fatiscenti, guerre, calamità naturali, carestie, povertà) sono maggiormente soggette ad infezioni, al fine di proteggerle dall'insorgenza di malattie o per contenere l'espansione di pandemie. Esse inoltre collaborano con unità sanitarie locali (MOH - *Ministry of Health*) e con altre entità sanitarie presenti sul territorio (altre organizzazioni non governative, ONU - Organizzazione Nazioni Unite, ecc.) al fine di garantire la massima copertura vaccinale di una certa area in ottemperanza ai manuali e alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) [1, 2].

Degna di menzione è la gestione dell'epidemia di meningite del 2009 causata dal sierogruppo A di *Neisseria meningitidis* in Nigeria del Nord, in cui quasi 1 milione di persone sono state vaccinate nella campagna di vaccinazione condotta da MSF-OCP (Medici Senza Frontiere, sezione operativa Parigi) predisposta dal Gruppo di Coordinazione Internazionale per l'approvvigionamento dei Vaccini per il controllo dell'Epidemia della Meningite (*International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control*) composta da rappresentanti di MSF, dalla Federazione internazionale della croce rossa (*International Committee of the Red Cross - ICRC*), UNICEF (*United Nations Children's Fund*- Fondo delle Nazioni Unite per i bambini) e

OMS in collaborazione con i centri di salute pubblica locale (MOH) [3] e a cui ho avuto l'onore di prendere parte come farmacista responsabile della gestione del materiale medico, dei farmaci e dei vaccini.

Esistono moltissime pubblicazioni a dimostrazione di come la vaccinazione per molte patologie in Paesi a basso e medio reddito/o con emergenze sanitarie o politiche siano strumenti essenziali per la sopravvivenza della popolazione colpita [4, 5]. Inoltre, come è riportato nel rapporto del 31 maggio 2019 del registro epidemiologico settimanale dell'OMS (*Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire*), il profilo di sicurezza ed efficacia di molti vaccini anti morbillo, rosolia, difterite, tetano ed epatiti è ormai conosciuto e moltissimo materiale scientifico è pubblicato quotidianamente a supporto [6-8].

Eppure come riferisce il *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) dell'OMS nel report del 2014 [9], una volta raggiunto il successo della riduzione di patologie prevenibili attraverso l'immunizzazione globale, è diventato cruciale focalizzare l'attenzione sui potenziali eventi avversi successivi alla vaccinazioni (*adverse event after immunization*, AEFI), sviluppando un sistema di vaccino-sorveglianza efficace [9]. L'OMS ha per questo messo a punto strumenti pratici e linee guida per permettere il corretto svolgimento sul campo della farmacovigilanza anche attraverso l'attivazione di collaborazioni tra enti pubblici e fondazioni private [10-12].

Organizzazioni non governative tra cui MSF, di cui ho preso in considerazione alcune pubblicazioni inerenti alle loro esperienze in campo di vaccinovigilanza, hanno recepito gli strumenti per la registrazione degli effetti collaterali dell'OMS, utilizzandoli durante le loro campagne di immunizzazione e in altri progetti come studi clinici svolti in collaborazione con l'OMS. Tra questi, si descriverà lo studio di non inferiorità per il vaccino *tetanus toxoid*, di cui MSF ha indagato il profilo immunogenico e di sicurezza del vaccino privato della catena del freddo e mantenuto in condizioni di temperatura controllata rispetto a quello dello stesso vaccino conservato a condizioni standard in catena del freddo [13]. Poter eliminare la catena del freddo mantenendo la qualità risulta essenziale per l'abbassamento dei costi e per raggiungere popolazioni di aree remote.

Inoltre sarà analizzata la vaccino-sorveglianza svolta da MSF in uno studio di safety di fase II, come quello predisposto dall'OMS per il vaccino rVSV ZEBOV contro il virus Ebola Zaire sui lavoratori in prima linea (*frontline workers*, FLW) nel settembre 2014, durante l'epidemia di Ebola in Guinea [14, 15], e nello studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui è stato valutato il profilo di sicurezza del vaccino rotavirus RotaSIII termostabile nei bambini in Niger, con particolare attenzione all'insorgenza di intussuscezione (invaginazione intestinale) successiva alla vaccinazione [16]. L'OMS aveva precedentemente messo sotto sorveglianza post-AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) questo specifico AEFI da altri vaccini per rotavirus, raccogliendo da diversi Paesi informazioni contraddittorie e decidendo di mantenere tali vaccini in commercio, risultando comunque positivo il rapporto beneficio-rischio [17].

Vaccinovigilanza

Definizione di Vaccinovigilanza

La vaccinovigilanza viene definita come la scienza e l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (AEFI) allo scopo di prevenire gli effetti indesiderati dei vaccini e delle immunizzazioni [1].

Definizioni di AEFI e strumenti

Un AEFI può essere classificato come:

- 1) dipendente dal vaccino: provocato o precipitato dal vaccino a causa di una o più delle sue proprietà intrinseche (es. reazione idiosincratca ad un componente)
- 2) correlato ad un difetto di qualità del vaccino: causato o precipitato dal vaccino e dovuto ad un difetto di produzione o del dispositivo fornito dal produttore per somministrarlo (es. contaminazione)
- 3) correlato ad un errore di somministrazione: causato dall'uso inappropriato di un

vaccino, sia in termini di prescrizione che di somministrazione, e perciò per sua natura prevenibile (es. conservazione errata, controindicazioni non osservate, errori nella ricostituzione)

- 4) correlato all'ansia: una reazione riconducibile ad ansia per la vaccinazione (es. svenimenti, lipotimia)
- 5) reazione coincidente: causata da una causa diversa dal vaccino, errore di somministrazione o ansia, ma che avviene in un tempo vicino alla vaccinazione (es. insorgenza di una patologia età-correlata)

Inoltre, rientrano negli AEFI i fallimenti vaccinali, ovvero comparsa di malattia prevenibile con il vaccino, in un soggetto vaccinato, tenendo presente il tempo di incubazione vs il tempo necessario per acquisire l'immunizzazione.

La segnalazione spontanea di AEFI è il primo passo per assicurare che i prodotti vaccinali siano sicuri e possano essere somministrati in tranquillità. Reazioni severe successive all'immunizzazione (*severe adverse reactions, SAR*) sono estremamente rare, così molti Paesi hanno unito le forze per inserire i propri dati sugli AEFI in un database comune globale. Il database è gestito dal programma per il monitoraggio internazionale dei farmaci (*Programme for International Drug Monitoring*) dell'OMS. L'esperienza mostra che la maggior parte dei SAE non sono vere reazioni al vaccino; piuttosto sono eventi di salute avvenuti in concomitanza e legati allo stato d'ansia correlato al ricevimento del vaccino. L'obiettivo è che tutti i Paesi possano avere un sistema per le segnalazioni spontanee di AEFI e che ciascun Paese sia autonomamente in grado di indagare quelle serie; inoltre i Paesi che producono vaccini e quelli in cui vengono introdotte nuove vaccinazioni dovrebbero avere maggior attenzione e capacità di effettuare Farmacovigilanza. In **Figura 1** e **Figura 2** gli strumenti semplificati per la raccolta spontanea di AEFI.

AEFI reporting ID number:

REPORTING FORM FOR ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI)

<p>*Patient Name:</p> <p>*Patient's full Address:</p> <p>Telephone:</p> <p>Sex: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>*Date of birth: __/__/__</p> <p>OR: Age at onset: <input type="checkbox"/> Years <input type="checkbox"/> Months <input type="checkbox"/> Days</p> <p>OR: Age Group at onset: <input type="checkbox"/> <1 Year <input type="checkbox"/> 1 to 5 Years <input type="checkbox"/> >5 Years</p>	<p>*Reporter's Name:</p> <p>Designation & Department:</p> <p>Address:</p> <p>Telephone & E-mail:</p> <p>Date patient notified event to health system: __/__/__</p> <p>Today's date: __/__/__</p>
--	---

Health facility (place or vaccination centre) name & address:									
Vaccine					Diluent (if applicable)				
*Name of vaccine	*Date of vaccination	*Time of vaccination	Dose (1 st , 2 nd , etc.)	*Batch/Lot number	Expiry date	Name of diluent	*Batch/Lot number	Expiry date	Date and time of reconstitution

<p>*Adverse event(s):</p> <p><input type="checkbox"/> Severe local reaction <input type="checkbox"/> >3 days <input type="checkbox"/> beyond nearest joint</p> <p><input type="checkbox"/> Seizures <input type="checkbox"/> febrile <input type="checkbox"/> afebrile</p> <p><input type="checkbox"/> Abscess</p> <p><input type="checkbox"/> Sepsis</p> <p><input type="checkbox"/> Encephalopathy</p> <p><input type="checkbox"/> Toxic shock syndrome</p> <p><input type="checkbox"/> Thrombocytopenia</p> <p><input type="checkbox"/> Anaphylaxis</p> <p><input type="checkbox"/> Fever ≥38°C</p> <p><input type="checkbox"/> Other (specify) _____</p> <p>*Serious: Yes / No → If Yes <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Life threatening <input type="checkbox"/> Persistent or significant disability <input type="checkbox"/> Hospitalization <input type="checkbox"/> Congenital anomaly <input type="checkbox"/> Other important medical event (specify) _____</p> <p>*Outcome: <input type="checkbox"/> Recovering <input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Recovered with sequelae <input type="checkbox"/> Not Recovered <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p><input type="checkbox"/> Died If Died, date of death: __/__/__ Autopsy done: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown</p> <p>Past medical history (including history of similar reaction or other allergies, concomitant medication and other relevant information (e.g. other cases). Use additional sheets if needed:</p> <p>First Decision making level to complete:</p> <p>Investigation needed: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, date investigation planned: __/__/__</p> <p>National level to complete:</p> <p>Date report received at National level: __/__/__ AEFI worldwide unique ID: _____</p> <p>Comments:</p>	<p>Date AEFI started: __/__/__</p> <p>Time: __:__:__</p> <p>Describe AEFI (Signs & Symptoms):</p>
--	---

***Compulsory field**

Description of elements in the AEFI reporting form (revised Jan 2016)

Reporting element	Description
AEFI reporting ID number	Unique number assigned to the AEFI case as per the national guidelines
*Patient's Name	The name of the patient or initials as decided by the country
*Patient's full Address	Geographic location of the case (address), please try to provide landmarks
Telephone	Number to contact to provide or receive additional information
Sex	Male or Female
*Date of birth	Date** patient was born
Age at onset	If date of birth is not known, this may be considered as first alternative
Age Group at onset	If date of birth and age at onset is not known, this may be considered as second alternative
*Reporter's Name	Name of person who has reported this AEFI to the healthcare system and also completed this form
Institution	The place where the reporter is working or is affiliated to
Designation & Department	Reporter's designation and his/her section of work
Address	Reporters full address - Please add the name of the country here as well
Telephone	Reporter's phone number
E-mail	Reporter's e-mail address
Date patient notified event to health system	The date** when the event was first brought to the notice of the healthcare system
Today's date	Date** when the report was compiled by the reporter (this can be different from the date of notification above)
Vaccination centre or place of vaccination - name & address	Name and address of the place where the child received the vaccine - provide details (e.g. mobile clinic, home etc.)
*Name of vaccine	The vaccine that is suspected to have caused the AEFI (provide brand name, if possible)
Name (of other vaccines)	Other vaccines that were administered at the same time (provide brand name, if possible)
*Date of vaccination	Date** when the vaccine was administered
*Time of vaccination	Time** when vaccine was administered - try to be as accurate as possible
*Batch/Lot number (of vaccine)	Batch number/lot number of each of the vaccines mentioned above
Dose (1st, 2nd, etc.)	Dose number of the vaccine for the vaccinee e.g. 2nd dose of DTP or 5th Dose of OPV etc.
Expiry date	The date** of expiry for each vaccine
*Batch/Lot number (of diluent)	The batch/lot number of diluent (if applicable)
Expiry date (of diluent)	The date** of expiry of the diluent
Time of reconstitution	Time when the vaccine was reconstituted with the diluent
*Adverse event(s)	The details of the events suspected to be caused by immunization. Multiple events can occur in a single patient. They need to be documented here
Date & Time AEFI started	Date** and time** the event was first noticed
Describe AEFI (Signs & Symptoms)	Description of the events in chronological order
*Serious: Yes / No	If the case is serious, mark "Yes" and indicate one or several options: Death, Life threatening, Persistent or significant disability, Hospitalization, Congenital anomaly or Other important medical event that may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes mentioned here
*Outcome	Outcome of the reaction(s). Indicate status of the patient at the time of reporting: Recovering, Recovered, Recovered with sequelae, Not Recovered, Unknown or Died
Died	Provide date of death and details of autopsy, if available
Past medical history	Please include history of similar reaction or other allergies, concomitant medication and other relevant information (e.g. other cases in the locality or among those vaccinated)
First Decision making level to complete	This section has to be completed by the decision maker for a detailed field AEFI investigation.
Investigation needed	Decision on detailed field AEFI investigation.
Date investigation planned	Date** when detailed investigation (including field investigation) is planned to start.
National level to complete	This section has to be completed by the National level to decide on the next steps.
Date report received at National level	Date** this report was received at the National level
AEFI worldwide unique ID	Unique ID number (e.g. regulatory authority's case report number) for the AEFI case automatically generated for electronic transmission from National level to International level.
Comments	Please add additional details that will help with processing this report. Please include other documents as attachments, if necessary

* **Compulsory field** Items marked with an asterisk (*) have to be completed

** Please use the local convention for the format e.g. DD/MM/YY or MM/DD/YY or YY/MM/DD, for time use a 12 or 24 hours format

Figura 1 Modulo di segnalazione AEFI.

Figura 2 Variabili fondamentali nelle segnalazioni di AEFI.

AEFI Core Variables (Revised Dec 2015)		
Suggested Heading	Description of the Basic core variable	
Date AEFI report first received at National level	Date when information of the AEFI case first reached the National level	
Identity	Country where the AEFI occurred	Name of the country where the adverse event occurred
	<i>Location (address)</i>	Geographic location of the case (address)
Unique identification of the report	Unique ID number used for communicating the details of the case	
Case	<i>Patient identifier</i>	Name of the patient or initials as decided by the country
	<i>Date of birth (or)</i>	Date patient was born
	Age at time of onset (or)	Age at time of onset
	Age Group at onset	Age Group (<1 year, 1-5years, >5 years)
	Sex	Male or Female
	<i>Medical history</i>	Free text information (e.g. allergies, concomitant medication, etc.)
Vaccine	<i>Primary suspect vaccine name</i>	Vaccine suspected to have caused the AEFI
	Other vaccines given just prior to AEFI	Other vaccines given prior to the AEFI
	<i>Vaccine batch/lot number</i>	Batch/lot number of all vaccines mentioned above
	<i>Vaccine dose number for the vaccinee</i>	Dose number for this particular vaccinee
<i>Diluent batch/lot number</i>	Batch/lot number of the diluent (if applicable)	
Event	<i>Date and Time of vaccination</i>	Date and time the vaccine was administered
	<i>Date and Time of AEFI onset</i>	Date and time of the AEFI onset
	<i>Adverse event</i>	Case diagnosis + Signs & Symptoms
	<i>Outcome of AEFI</i>	Outcome of the reaction(s): Recovering/resolving; Recovered/resolved; Recovered/resolved with sequelae; Not recovered/not resolved; Fatal; Unknown
	<i>Serious case</i>	If the case is serious and resulted in death, threatened the patient's life, caused persistent or significant disability, hospitalization, congenital anomaly or any other medically relevant event that may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the outcomes mentioned here
Name of initial reporter of AEFI case	Name of the reporter of the AEFI case	
Institution/Location	Place (address) of the reporter (including the name of the country)	
Reporter	Position/Department	Reporter's designation & section of work
	E-mail address	Reporter's e-mail address
	Telephone	Reporter's phone number
	Date of report	Date when the report was compiled by the reporter
Other	Comments (if any)	Additional details about the case in free text (including documents/ attachments)

IMPORTANT: *Critical variables in italics*

Vaccin vigilanza: enti regolatori e comitati

Il principale e il primo comitato di consiglio per Vaccini e Immunizzazioni dell'OMS è il Gruppo di esperti di consulenza strategica per le vaccinazioni (*Strategic Advisory Group of Experts, SAGE*) istituito nel 1999 dal Direttore Generale dell'OMS. È l'organo incaricato di consigliare l'OMS sulle politiche e le strategie globali, ricoprendo estese aree tematiche: produzione dei vaccini e tecnologie, ricerca e sviluppo, dispensazione delle immunizzazioni e tutti gli interventi di salute pubblica correlati. SAGE non si occupa solo di vaccinazioni ed immunizzazioni concernenti l'infanzia, ma anche di tutte le patologie prevenibili con le vaccinazioni.

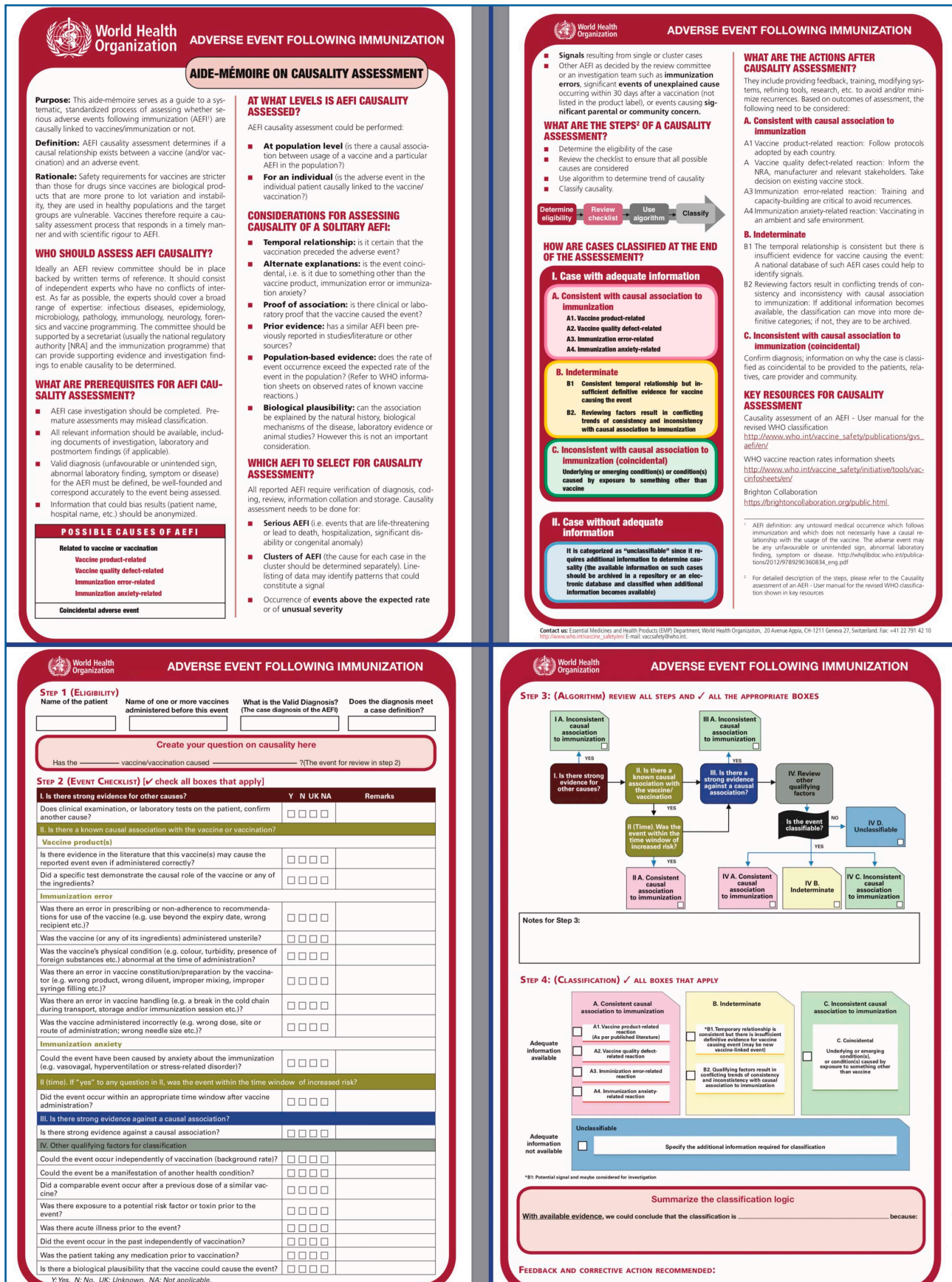


Figura 3 Promemoria per la valutazione della causalità di eventi avversi.

SAGE è supportato e coopera con un numero di comitati di consulenza tecnica. Il già citato GACVS è stato creato nel 2004 allo scopo di fornire all'OMS consigli indipendenti attraverso l'analisi e l'interpretazione degli eventi collaterali dei vaccini che impattano su programmi e strategie vaccinali a livello mondiale, oltre a favorire lo sviluppo di sistemi di sorveglianza migliori per rilevare ogni effetto avverso dei vaccini, particolarmente nei Paesi a basso e medio reddito; inoltre monitora lo sviluppo di nuovi vaccini durante gli studi clinici e fornisce consigli per un uso sicuro dei vaccini nei programmi di immunizzazioni.

Durante gli ultimi 15 anni, GACVS ha contribuito attivamente allo sviluppo di strumenti, metodi e strategie per la implementare la sicurezza dei vaccini, spesso riunendo i rappresentanti di diversi Paesi e regioni per assicurare l'inclusione di tutti i Paesi esteri all'attività di farmacovigilanza. In cooperazione con *Uppsala Drug Monitoring Center*, GACVS ha promosso una nuova classificazione di AEFI e sviluppato indicatori che possono essere usati nei sistemi di sorveglianza da tutti i Paesi del mondo. Inoltre, sul progetto di sviluppo del *safety monitoring* svolto da OMS in collaborazione con *Bill and Melinda Gates Foundation*, GACVS ha anche approvato la revisione degli algoritmi della valutazione della causalità degli AEFI, documenti riportanti specifiche di sicurezza per i diversi vaccini, e facilitato lo sviluppo di moduli di apprendimento di *vaccin safety* online.

In **Figura 3** e **Figura 4** sono riportati gli algoritmi per l'indagine e la valutazione della causalità degli eventi avversi disponibili nel sito dell'OMS (https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/en/) [18].

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION

Dispatch specimens to appropriate testing facility (laboratory, regulatory authority, etc.)

4. ANALYSE THE DATA

- Review epidemiological, clinical, and laboratory findings
- Share findings with national AEFI committee for expert advice
- Summarize and report findings

5. TAKE ACTION

The local response after an AEFI investigation should be based on findings (data/information) and local practices. The highest priority is to treat patient. Suspending vaccination at the locality of the event temporarily pending investigation outcome may be necessary but is uncommon. Broader suspension of vaccination is only very rarely necessary. When taking action, it is important to

- Provide feedback to health staff
- Communicate findings and action to the parents and public – during all stages of the investigation
- Correct problem (based on the cause) by improving training, supervision and/or distribution of vaccines/injection equipment
- Replace vaccines if indicated

INVESTIGATING DEATHS AFTER IMMUNIZATION

After informing higher authorities, field investigation should be conducted by a team of clinical, laboratory and forensic experts supported by programme managers. A decision on autopsy should be taken within the local sociocultural, religious, political context. Autopsies should be done with adequate information of the circumstances of the event using standard autopsy protocols. Appropriate specimens should be collected for testing. If an autopsy is not possible, a verbal autopsy can be carried out using established guidelines and protocols.

OUTCOME OF AEFI INVESTIGATION

On concluding the investigation, the documents and evidence collected should be compiled, a report prepared and submitted to a group of experts to determine/evaluate causality.

INVESTIGATING AEFI CLUSTERS

Suggested steps for identifying the most likely cause of a cluster of AEFI

World Health Organization ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION AIDE-MÉMOIRE ON AEFI INVESTIGATION

Purpose: This aide-mémoire proposes a systematic, standardized process to investigate reported serious adverse events following immunization (AEFI) and ascertain the underlying cause of the AEFI by:

- confirming a diagnosis and timing
- identifying details of vaccine(s) administered
- documenting the outcome of the reported adverse event
- determining whether the reported event is solitary or part of a cluster
- reviewing the operational aspects of the programme

WHEN TO INVESTIGATE AEFI?

If a detailed investigation is warranted, it should be initiated as soon as possible, ideally within 24 to 48 hours of the case being first reported.

CHECKLIST FOR AEFI INVESTIGATION

1. PRELIMINARY STEPS

- Develop national guidelines with case definitions for reportable AEFIs, reporting forms, investigation procedures, roles and responsibilities
- Develop resource documents and training material on reporting, management and investigation of AEFIs
- Designate and train staff to conduct an AEFI investigation using the investigation form and guidelines
- Train staff on how to collect and store specimens
- Have a functioning National AEFI Review Committee with suitable representation
- Establish procedure, criteria and designate focal persons for notifying and communicating with WHO and UNICEF (if UN-supplied vaccine) or other relevant party depending on procurement mechanism
- Identify a spokesperson for public communications

2. RECEIVING A REPORT

- Provide rapid attention to all reports received and immediate response to serious events
- Verify the information in the report, confirm the diagnosis, classify and assess the AEFI using established case definitions. Decide whether it needs further detailed investigation.
- If investigation is warranted, travel to the location of the AEFI, or delegate responsibility to another trained person

3. INVESTIGATE AND COLLECT DATA

- Obtain information from patient or relatives directly/ use available records
- Obtain information from immunization service providers and medical care service providers (hospital staff)/ use available records
- Ask about the vaccine(s) administered and other drugs potentially received
- Establish a more specific case definition if needed
- Ask about other vaccinees who may have received the same or other vaccines
- Observe the service in action
- Ask about cases in unvaccinated persons
- Formulate a hypothesis as to what may have caused the AEFI (see table below)
- Collect specimens (if indicated by investigation, but not as a routine):
 - ✓ from the patient
 - ✓ the vaccine and diluent if applicable
 - ✓ the syringes and needles

DETECTION AND REPORTING

Vaccine recipients themselves and/or parents of vaccine recipients who identify AEFI should notify the same to the health care provider. All notified AEFI cases should be documented and reported in a simple standard reporting form by the health care provider.

WHICH OF THE REPORTED AEFI SHOULD BE INVESTIGATED IN MORE DETAIL?

A detailed AEFI investigation to assess causality is necessary if:

- it is serious
- it is part of a cluster¹
- it is part of a suspected signal²
- it is a suspected immunization error³
- it appears on the list of events defined for AEFI investigation or
- it causes significant parental or public concern

WHO SHOULD INVESTIGATE AEFI?

Detailed AEFI field investigation can be done based on the program's operational structure and the expertise available. A basic preliminary investigation by local programme managers may be sufficient if the cause of the reported AEFI is very clear; otherwise, investigation should be done by next higher administrative level, by a trained/skilled person/ team, depending on the nature of event, its seriousness and impact to the programme.

Figura 4 Promemoria per l'indagine di eventi avversi

Vaccinovigilanza: visione e accordi unilaterali OMS-enti regolatori

Il primo documento con revisione del 2002 inerente alla vaccinazione di massa per il morbillo "*Reporting and investigating adverse events following immunization*" è nato dalla necessità di stabilire linee guida per la sorveglianza degli AEFI da vaccinazione contro il virus del morbillo. In questo documento, oltre ad essere riportate le definizioni per i diversi AEFI, vengono forniti strumenti per la registrazione e la documentazione degli stessi [19].

Nel frontespizio del documento, indirizzato ai manager e ai coordinatori delle campagne vaccinali, viene espressa la richiesta di testare le linee guida durante le loro campagne vaccinali e inviare risultati, commenti o suggerimenti [20].

Nel 2004 l'organizzazione mondiale della sanità, UNICEF e altri partner si sono impegnati a promuovere i benefici derivanti dalle vaccinazioni definendo una strategia di vaccinazione per l'intero globo, la *Global Immunization Vision and Strategy* (GIVS) per gli anni 2006–2015, con l'obiettivo di garantire a tutti, ovunque, protezione da gravi malattie infettive attraverso l'uso dei migliori vaccini disponibili con i minimi effetti collaterali possibili (<http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html>).

Successivamente la GIVS è stata ripresa e consolidata nel 2011 con la stesura del documento *the Global Vaccine Safety Blueprint* (<https://www.who.int/docs/default-source/documents/global-vaccine-safety-blueprint-1-2012.pdf>)-prodotto in collaborazione con la *Bill and Melinda Gates Foundation* che finanzia la Iniziativa Globale per la sicurezza dei vaccini (*Global Vaccine Safety Initiative* - GVSI).

Il *Global Vaccine Safety Blueprint* si focalizza sulla sicurezza del vaccino dopo la sua messa in commercio attraverso il monitoraggio e la gestione di eventuali AEFI nella popolazione vaccinata. Scopo del documento è infatti fornire a tutti i Paesi una serie di strumenti operativi in grado di ridurre il rischio vaccino-correlato così da aumentarne il profilo di sicurezza [9, 10].

Nel documento, che si compone di 8 obiettivi strategici con la finalità di incrementare le attività di vaccino-sorveglianza, sono infatti impostati indicatori utili a tutti i Paesi per sviluppare le competenze minime a garantire la sicurezza dei vaccini. Gli obiettivi Blueprint 1-4 sono relativi ai componenti della vaccinovigilanza, gli obiettivi Blueprint 5-8 contengono elementi di supporto che devono essere messi in atto affinché il sistema di vaccinovigilanza funzioni efficacemente. L'iniziativa ha lo scopo di creare sinergie tra sapere e competenze tra le parti interessate al fine di rendere sicure le vaccinazioni.

Nel maggio 2012 l'assemblea mondiale di salute pubblica organizzata da WHO ha adottato Blueprint come suo manuale di strategia per il conseguimento degli obiettivi indicati nel *Global Vaccin Action Plan* (GVAP) 2012/2020 al fine di garantire l'accesso universale alle vaccinazioni, il cui target era implementare pratiche e strumenti per svolgere farmacovigilanza sistematica e fornire informazioni utili di sicurezza dei vaccini nei Paesi a basso e medio reddito [19]. Nel 2014 è stato prodotto il documento *Terms of Reference for a Global Safety Initiative*, che funge da testo base per l'OMS per l'OMS per richiamare gli stati membri e partner sul tema e indurli a sviluppare ulteriormente la strategia Blueprint [12].

Infine nell'ultimo incontro di SAGE dell'aprile 2019, il GACVS ha aggiunto un punto rilevante per la qualità della vaccino-sorveglianza: la sensibilità della vaccino-sorveglianza riguardo agli AEFI dovrebbe essere valutata attraverso l'identificazione di un indicatore di validità. Il GVAP ha proposto di riportare le segnalazioni annuali di AEFI al numero di bambini sopravvissuti [13, 19]. Questa strategia è il risultato dell'incontro dell'esperienza maturata in altri Paesi e dall'unione di esperti di sicurezza dei vaccini attraverso uno sforzo internazionale di collaborazione [8, 10].

L'esperienza di medici senza frontiere in pratica

Come anticipato nell'introduzione, le esperienze analizzate di seguito attraverso gli articoli citati hanno lo scopo di mostrare i tentativi e gli sforzi svolti da MSF in collaborazione con WHO e gli enti sanitari locali di registrare AEFI durante le loro campagne vaccinali o durante lo svolgimento di studi clinici di vario genere. Di interesse è da una parte capire gli ambiti e le modalità di raccolta in contesti spesso ostici, dall'altro valutarne l'entità e il valore in termini di corretta vaccinovigilanza.

Attività di campagne vaccinali supplementari contro il virus del morbillo post crisi umanitaria siriana

In seguito alla guerra civile nel nord della Siria e al rientro della popolazione dopo cinque anni nella città di Kobane nel 2015, è stata condotta da MSF una campagna di vaccinazione supplementare (*supplemental immunisation activity* - SIA) per il morbillo in cui si è svolta vaccinovigilanza [5].

Lo scopo della campagna vaccinale del KHA Kobane (*Kobanê Health Administration*), con il supporto di MSF, è stato quello di vaccinare contro il morbillo il 95% dei bambini con età fra i 6-59 mesi nella città di Kobane (4560/4800 bambini). L'organizzazione prevedeva: presenza di personale medico esperto e staff di supporto identificato dal KHA e addestrato da MSF; identificazione di quattro aree geograficamente rappresentative scelte attorno a Kobane, con centri pubblici come siti di vaccinazione (scuole e centri di salute pubblica) e con una zona allestita con generatore in grado di garantire la catena del freddo ai prodotti termosensibili stoccati; predisposizione di fogli di conteggio delle somministrazioni, del consumo di fiale di vaccino e della copertura vaccinale per la popolazione target calcolata alla fine di ogni giorno e alla fine di ogni campagna. Il vaccino è stato offerto a tutti i bambini della fascia di età target, a meno che i genitori o i tutori non mostrassero una carta di vaccinazione con la registrazione di due precedenti dosi di vaccino anti Morbillo (anti *Measles Mumps Rubella* - MMR). Ogni bambino vaccinato ha ricevuto dunque una carta di vaccinazione con il timbro dell'impronta digitale indelebile dell'indice medio sinistro per l'identificazione in una successiva vaccinazione di copertura vaccinale.

Si è svolta vaccinovigilanza registrando gli AEFI in un elenco scritto. In questa vaccinazione svolta nell'agosto 2015, 3410 bambini di età compresa tra 6-59 mesi sono stati vaccinati, di cui 1637 femmine, con una copertura vaccinale del 71%. Sono stati riportati due casi di febbre dopo vaccinazioni, gestiti sintomaticamente e con controlli successivi; nessun altro AEFI riportato.

Nell'analisi condotta da MSF inerente la vaccinazione e presente nella pubblicazione relativa [5] è anche riportata la tragedia avvenuta nel 2014 a Idlib city, Siria, dove 15 bambini sono morti in seguito a un errore con il diluente del vaccino di morbillo e la campagna vaccinale è stata prematuramente interrotta [17]. La campagna a Kobane è stata quindi la prima da quell'evento infausto grazie all'accordo tra tutti gli enti di salute pubblica a Kobane raggiunto per far fronte all'emergenza di carenza vaccinale riscontrata.

Studi per valutare vaccino termo-stabili per eliminare la catena del freddo ed aumentare la stabilità e la qualità

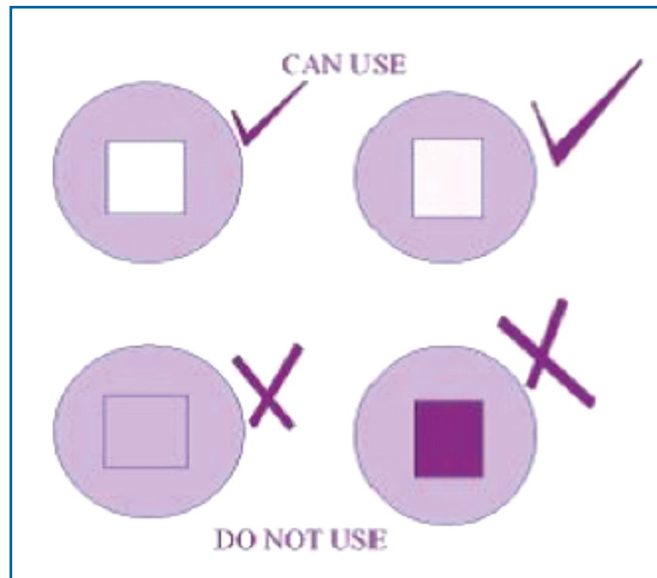
La possibilità di avere vaccini termostabili che non necessitano della catena del freddo (senza produzione di ghiaccio, senza celle frigorifere, ecc) risulta essenziale per l'abbassamento dei costi e l'incremento della qualità delle vaccinazioni: poter eliminare la catena del freddo significa poter portare i vaccini presso popolazioni isolate del pianeta oltre ad una maggior facilità di uso da parte dei sanitari.

Nel 2014 è stato finanziato da MSF e dal progetto Optimiza, *WHO-PATH collaboration* fondato da *Bill & Melinda Gates Foundation* a Ngalo, Biri e Kaba uno studio di non inferiorità randomizzato a cluster: il profilo immunogenico e di sicurezza del vaccino *tetanus toxoid TT* (TT prodotto dalla ditta *Serum Institute of India Limited*) mantenuto in condizioni di temperatura controllata CTC (*control temperature chain*) tenuto cioè a 40°C per meno di 30 giorni prima della somministrazione, è stato confrontato a quello dello stesso vaccino TT mantenuto invece in condizioni standard di catena del freddo standard SCC (*standard cold chain*) tra i 2 e gli 8°C. I vaccini tenuti a condizioni di temperatura e stoccaggio diversi sono stati somministrati a donne in età fertile. Prima dello studio i parametri di stabilità di TT – CTC avevano dimostrato di soddisfare i requisiti internazionali.

Questo tipo di studi è stato possibile grazie all'introduzione degli indicatori tempo-temperatura VVM HEATmarker® che avvertono visivamente di esposizioni termiche cumulative potenzialmente dannose e indicano agli operatori sanitari se è possibile utilizzare un vaccino o meno (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66337/WHO_VB_00.14_eng.pdf, **Figura 5**).

In aggiunta si sono svolti studi di safety per garantire la sicurezza del TT in CTC. Il

Figura 5 Indicatori tempo-temperatura VVM Heatmarker.



disegno degli studi si è basato sull'aspettativa che il CTC avrebbe favorito un aumento di copertura vaccinale grazie alla semplificazione della gestione dei vaccini fuori dalla catena del freddo sia nel trasporto sia nelle attività vaccinali da parte degli operatori. I vaccini somministrati con CTC sono stati esposti a temperature comprese fra i 21,4 e 38,3° C dai 5 ai 27 giorni, con un tempo medio di intercorrenza tra la prima e la seconda dose di 16 e 14 giorni. I vaccini in catena del freddo sono stati tenuti tra 1,5 e 11,2°C. Lo studio ha riportato sia che i vaccini TT in CTC rimangono stabili, sia che l'effetto immunogenico è mantenuto se conservato in CTC <40°C per più 30 giorni. Nello studio di safety, quasi tutti i partecipanti (il 97,3% dei vaccinati) sono stati posti in osservazione per i 30 minuti successivi alla vaccinazione e nessun evento avverso è stato osservato. Un piccolo numero di partecipanti (n = 25) ha fatto segnalazione spontanea di AE insorti 7 giorni dopo la vaccinazione (2 in CTC, 23 in SCC, p<0,000). Questi AE riferiti riguardavano reazioni locali nel sito dell'iniezione, con dolore e sudorazione accompagnati da febbre in 13 casi e mal di testa in 8 casi. Nessun AE è stato registrato dai centri di salute pubblica [9, 13].

Vaccino-sorveglianza in studi clinici di fase II di safety per vaccini salvavita

Nell'epidemia della malattia di Ebola (EVD) 2013-2016 in West Africa, ci sono stati 28.616 casi confermati, probabili e sospetti di EVD e 11.310 morti riportate in Guinea Liberia e Sierra Leone [14].

Nel settembre 2014, l'OMS dopo un'assemblea urgente convocata con l'intento di valutare il livello di efficacia e sicurezza dei vaccini per l'Ebola, ha approvato lo studio di safety di fase II svolto dall'OMS per il vaccino rVSV ZEBOV contro il virus Ebola Zaire in Guinea per i FLW (*Front Line workers*), incluso il personale sanitario di assistenza (*health care workers* - HCW) o i membri delle comunità che si occupano dei pazienti. Scopo principale dello studio era dimostrare l'efficacia del vaccino in aree endemiche ed epidemiche in persone ad alto rischio di contaminazione (le persone FLW hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione EVD; le HCW un rischio di circa 20 volte superiore di contrarre il virus rispetto al resto della popolazione). Valutare la performance del vaccino in questo gruppo avrebbe fornito informazioni essenziali per la messa a punto di strategie operazionali successive. Inoltre, come sottostudio del cordone di vaccinazione, i FLW sono stati invitati a partecipare ad analisi per valutare il grado di immunizzazione e la sicurezza, con l'obiettivo di provare a caratterizzare la risposta immunitaria e valutare la frequenza, l'incidenza e la natura dei SAE.

Coloro che hanno rifiutato la vaccinazione sono stati inseriti nel gruppo di controllo. I partecipanti sono stati seguiti per 3 mesi, con un follow-up fino a 6 mesi dopo la vaccinazione. Inoltre, le donne entrate in gravidanza durante il periodo di follow-up sono

state seguite fino al momento del parto. Sono stati monitorati gli eventi avversi aspettati e inaspettati ad ogni contatto con i partecipanti usando moduli standardizzati dello studio, seguendo le direttive delle linee guida ICH [21]. I SAE sono stati definiti come segue: “qualsiasi evento medico indesiderato che a qualsiasi dose conduca a morte o sia minaccia per la vita, necessiti ricovero ospedaliero o prolungamento di ospedalizzazione in atto, conduca a persistente o significativa disabilità/incapacità, o dia un difetto congenito o anomalie nella nascita nella prole del partecipante allo studio.”

Complessivamente, 2016 partecipanti vaccinati e 99 controlli sono stati inclusi nello studio di coorte di safety. Il 75% dei partecipanti ha riportato AE. La maggior parte dei AE è stata registrata nei primi tre giorni successivi alla vaccinazione e generalmente è scomparsa entro 3/4 giorni. Gli eventi maggiormente riportati tra gli FLW che hanno partecipato allo studio sono stati mal di testa, fatica, artralgia, febbre (soggettiva e oggettiva) e mialgia. Tutti i sintomi riportati sono stati significativamente maggiori nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo dei non vaccinati. I partecipanti hanno tenuto un diario della febbre e nel 15% dei partecipanti sono state registrate temperature sopra ai 38°C. La febbre riportata è stata inferiore a 39°C e più frequentemente compariva nei primi due giorni dalla vaccinazione.

Pochi SAE sono stati riportati nel periodo di controllo successivo (**Tabella 1**), per un totale di 8 eventi avversi gravi, due di questi in pazienti in gravidanza.

Tabella 1 SAE riportati in seguito a vaccinazione con vaccino rVSV ZEBOV per Ebola [12].

Età	Sesso	Giorni dopo la vaccinazione	SAE	Esiti
49	F	16	Evento cerebrovascolare	Risolto, con sequele
40	M	2	Trauma cranico post incidente stradale	Morte
26	M	29	Ferita profonda alla mano sinistra, contusione alla spalla e al ginocchio destro dopo incidente stradale	Risolto
42	M	44	Lussazione spalla destra dopo incidente stradale	Risolto
37	M	4	Trauma cranico dopo incidente stradale	Risolto
24	F	14	Aborto spontaneo	Risolto
42	M	13	Peritonite acuta	Risolto
21	F	252	Bambino nato morto con parto naturale	Nato morto

Importante notare che, nonostante lo studio non fosse stato ideato per raccogliere potenziali eventi avversi rari, ugualmente lo svolgimento di vaccino-sorveglianza e la raccolta di AEFI ha permesso di rilevare importanti informazioni riguardo la sicurezza, utili a proteggere categorie a rischio come le donne in gravidanza e i bambini [14].

Analizzando nello specifico le gravidanze, in totale sono state seguite 11 donne e 12 gravidanze. Sono state incluse gravidanze con una media di 99,5 giorni (14,2 settimane) dopo la vaccinazione (range 14–160 giorni). Su 12 gravidanze ci sono state 10 nascite, un aborto spontaneo e un nato morto.

I parti sono avvenuti attorno alla 40esima settimana di gestazione. Non ci sono stati casi di malformazioni congenite. Le donne partorienti sono state vaccinate tra il giorno 0 e il 68esimo dalla loro ultima mestruazione (media 50,1 giorni). L'aborto spontaneo è avvenuto alla 5a settimana di gestazione in una donna vaccinata al 34esimo giorno dall'ultima mestruazione; 4 mesi dopo la donna è nuovamente entrata in gravidanza partorendo a termine un bambino sano. Il caso del bambino nato morto è avvenuto al termine della gravidanza in una donna vaccinata al 37esimo giorno dalla sua ultima mestruazione, e aveva avuto due anni prima un altro bambino nato morto. Al momento dell'inclusione nel progetto queste due partecipanti non erano state identificate come gravide. Nonostante il numero di donne in gravidanza inserite sia stato basso, da questo studio si osserva che l'esposizione fetale al vaccino per rVSV ha condotto ad un esito negativo e il fatto che alcuni vaccini vivi attraversino la placenta pone un ipotetico rischio per il feto. In questa situazione, trovare una strategia preventiva per proteggere le donne e il nascituro diventa essenziale e quindi è cruciale poter raccogliere più informazioni sulla safety del vaccino per rVSV su donne in gravidanza per poter stilare raccomandazioni appropriate per un uso sicuro. [14].

Vaccino-sorveglianza per il vaccino RotaSiIL nello studio di fase III in Niger del 2018

Rotavirus provoca gastroenteriti severe (*severe rotavirus gastroenteritis*, SRVGE) nei bambini ed è responsabile di circa 450.000 morti per anno nel mondo in bambini sotto ai 5 anni di età, la maggior parte dei quali in Paesi a basso reddito [22].

In Niger, durante i controlli svolti dai centri di salute, si è riscontrata positività al rotavirus nel 30% dei bambini sotto i 5 anni con diarrea, di cui il 96% sotto i 18 mesi. Esistono molti vaccini per il rotavirus, 3 dei quali validati dall'OMS: RotaTaq, Rotarix e Rotavac.

L'impatto dei vaccini per Rotavirus sulla riduzione di gastroenteriti adolescenziali è stato sostanziale. In Europa le vaccinazioni di routine per rotavirus hanno mostrato un'alta efficacia a livello individuale e ridotto l'ospedalizzazione rotavirus-correlata dal 65 all'85% [23]; studi effettuati in Paesi in via di sviluppo e basso reddito hanno mostrato una riduzione di ospedalizzazioni per gastroenteriti sia correlate a tutte le cause sia correlate a rotavirus in seguito all'introduzione del vaccino per Rotavirus, con un bilancio costo-efficacia favorevole e costi evitati pari ad un valore variabile tra i 27 a 38 dollari americani per singolo caso. Rimangono comunque molte sfide all'introduzione della vaccinazione contro rotavirus nei Paesi a basso reddito, tra cui i costi, la disponibilità e la necessità di catena del freddo. Inoltre esistono dubbi circa la sicurezza del vaccino, in particolare per il rischio di intussuscezione [17]. Nei Paesi ad alto reddito il monitoraggio post AIC di Rotateq e Rotarix ha mostrato un incremento del rischio di intussuscezione nei 10 giorni successivi alla prima dose di vaccino, sebbene in assoluto il rischio sia basso. Il GACVS pur approvando l'uso del vaccino in virtù del bilancio beneficio/rischio favorevole, date le differenze epidemiologiche tra i diversi Paesi, ha richiesto il monitoraggio costante per questo SAE.

Durante lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo volto a verificare l'efficacia del vaccino RotaSiIL contro rotavirus in Niger [16], MSF ha svolto vaccino-sorveglianza raccogliendo i dati di safety nei due anni di follow-up successivi alla vaccinazione, con la specifica ricerca del SAE intussuscezione

RotaSiIL è un attenuato di bovino umano vivo [UK], parente del vaccino orale contro rotavirus per il siero tipi G1 G2 G3 di 4G9, che conservato in una forma liofilizzata è stabile a 40°C per 18 mesi, la cui efficacia contro le SRVGE è stata dimostrata in un studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo effettuato in Niger [24]. Tutti gli eventi avversi sono stati monitorati con controlli domiciliari e in strutture sanitarie locali e giudicati in base alla gravità. Nello studio la popolazione *intention to treat* era rappresentata da 4092 bambini, di cui 4086 hanno ricevuto almeno una dose di RotaSiIL o di placebo.

Il monitoraggio degli end point di sicurezza è iniziato alla somministrazione di RotaSiIL o placebo, e tutti i partecipanti sono stati tenuti in osservazione per 30 min dopo ogni dose, successivamente sono stati misurati i parametri vitali ed effettuati controlli fisici mirati, se indicato. Sono stati valutati gli AE dal momento della somministrazione della prima dose fino a 28 giorni dopo la terza dose. I SAE sono stati valutati dal momento della prima somministrazione fino a due anni dopo. Gli eventi avversi immediati sono stati definiti come tutti gli AE incorsi entro 30 min dalla dose di RotaSiIL o placebo. Lo studio ha previsto sia vaccino-sorveglianza passiva, attraverso segnalazione spontanea, sia attiva. Visite specifiche sono state effettuate nei centri ad ogni dose di prodotto somministrato, e successivamente a 6, 9, 12, 18 e 24 mesi di età. Durante tali visite lo staff medico ha svolto dettagliata valutazione storica ed esame fisico, oltre a dare appropriate cure mediche gratuite. Per ogni episodio di gastroenterite o AE che necessitasse cure mediche sono stati previsti controlli medici domiciliari, fino a risoluzione dell'evento. Per gli eventi avversi che richiedessero ospedalizzazione è stato previsto trasferimento immediato del partecipante presso l'ospedale distrettuale e monitoraggio domiciliare dal momento delle dimissioni fino a risoluzione dell'evento insorto. Ad ogni evento di morte, lo staff dello studio ha riportato per iscritto gli eventi accaduti prima e al momento della morte dai registri dell'ospedale per stabilire la causa di morte. Verbal di autopsia standard sono stati compilati durante le interviste con il parente del partecipante deceduto per descrivere ulteriormente lo stato clinico e il trattamento ricevuto precedentemente alla morte.

A due anni di follow up, 58 (2,8%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 49 (2,4%) partecipanti che hanno ricevuto placebo sono morti ($p = 0,38$). La maggior parte delle morti era dovuta a infezioni comuni nell'area di indagine e il tasso di mortalità di tutti i bambini partecipanti allo studio è stato valutato più basso del tasso di mortalità della regione. In un partecipante è stata confermata intussuscezione, 542 giorni dopo aver ricevuto la terza dose di RotaSIIL, ed è stata giudicata non correlata al vaccino. In totale, 395 (19,3%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 419 (20,5%) dei partecipanti che hanno ricevuto il placebo hanno sviluppato reazioni avverse serie ($p = 0,36$). La maggior parte degli eventi avversi seri hanno richiesto ospedalizzazione a causa di infezioni (malaria, infezioni del basso tratto respiratorio e gastroenteriti) o marasma. Di tutti, 1474 (72,1%) partecipanti che hanno ricevuto RotaSIIL e 1456 (71,1%) partecipanti che hanno ricevuto placebo hanno avuto almeno un evento avverso ($p = 0,49$) nel periodo di follow-up. I SAE e AE riportati nello studio hanno trovato riscontro con le maggiori patologie che affliggono la popolazione delle aree rurali del Niger. Non ci sono state differenze tra i gruppi. Reazioni avverse immediate sono state rare e di bassa severità. RotaSIIL si è dimostrato sicuro ed efficace.

Conclusioni

Scopo di questa tesi era ricercare le modalità con cui NGO che si occupano di sanità e portano avanti grosse campagne di vaccinazioni in Paesi con carenze sanitarie, nello specifico MSF, abbiano recepito le direttive in ambito di vaccino sorveglianza dell'OMS. L'implementazione delle direttive OMS e la semplificazione degli strumenti per la raccolta di AEFI permette alle NGO l'attività di Farmacovigilanza anche in condizioni ostiche come quelle in cui operano, e i dati di sicurezza ed efficacia raccolti risultano informazioni utili ai comitati OMS per sviluppare strategie e pianificazioni vaccinali future.

Dalle esperienze di vaccino-sorveglianza analizzate risulta che la farmacovigilanza svolta da MSF si rivela particolarmente cruciale in alcuni ambiti: per valutare efficacia e AEFI di prodotti vaccinali in corso di validazione, come per il vaccino rVSV ZEBOV per Ebola virus [14] o per confermare il profilo di sicurezza come per vaccini contro rotavirus di nuova generazione e valutare l'incidenza di un SAE [16, 17] o ancora per valutare la stabilità di prodotti vaccinali fuori dalla catena del freddo, mantenendo l'efficacia come per vaccino contro il tetano TT [13], permettendo di ridurre i costi legati alla catena del freddo e semplificare la logistica delle campagne vaccinali.

Della raccolta di AEFI da parte di MSF durante le campagne vaccinali come nell'esperienza della vaccinazione per il morbillo successiva alla crisi umanitaria siriana del 2015 e lo studio del livello di immunizzazione della popolazione [5], la farmacovigilanza in tale ambito rimane ancora una sfida per le seguenti considerazioni: premesso che le vaccinazioni vengono condotte in Paesi con sistemi sanitari inesistenti, per cui il vaccino per queste popolazioni è di fatto l'unica arma efficace per contrastare molte malattie legate a virus o insorgenti per cause concomitanti a fronte di AEFI lievi e transitorie, risultando talmente alto il rapporto beneficio/rischio e dovendo operare con tempistiche ristrette (es. per pandemie in corso o aspetti legati al mantenimento della catena del freddo), viene trascurata la registrazione di AEFI oppure a causa dell'impossibilità a seguire la popolazione vaccinata (es. guerre o in campi profughi dove le persone sono in continuo spostamento) non si è in grado di conoscere eventuali AEFI insorti a distanza di tempo; infine in situazioni di emergenze sanitarie come pandemie può risultare difficile distinguere i SAE dagli effetti legati alla patologia per cui si sta vaccinando. La farmacovigilanza rappresenta l'indiscusso sforzo condiviso da tutte le parti interessate per dare una garanzia sempre maggiore della sicurezza del prodotto vaccinale e aumentare il grado di immunizzazione delle popolazioni a rischio attraverso una maggior compliance.

Bibliografia

- [1] World Health Organisation (WHO). Vaccination in acute humanitarian emergencies: a framework for decision making. SAGE Working Group on Vaccination in Humanitarian Emergencies. 2013.
- [2] WHO recommendations for routine immunization - summary tables https://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en.
- [3] Ferrari MJ, Fermon F, Nackers F, et al. Time is (still) of the essence: quantifying the impact of emergency meningitis vaccination response in Katsina State, Nigeria. *Int Health*. 2014; 6(4): 282-290.

- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella surveillance – 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Stockholm, April 2018 ISBN 978-92-9498-179-0 coi: 10.2900/11947. Catalogue number TQ-04-18-387-EN-N.
- [5] de Lima Pereira A, Southgate R, Ahmed H, et al. Infectious Disease Risk and Vaccination in Northern Syria after 5 Years of Civil War: The MSF Experience. *PLoS Curr.* 2018; 10.
- [6] Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SA, Freitas FR. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. *Rev Saude Publica.* 2011; 45(1): 173-184.
- [7] WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009: World Health Organization; 2009. Available from: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44169/13>.
- [8] Weekley epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 31 MAY 2019, 94th YEAR / 31 MAI 2019, 94^e ANNÉE Nos 22/23, 2019; 94: 261-280. <http://www.who.int/wer>.
- [9] Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS); WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(6): 705-716.
- [10] Amarasinghe A, Black S, Bonhoeffer J, et al. Effective vaccine safety systems in all countries: a challenge for more equitable access to immunization. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 2: B108-B114.
- [11] Doodoo A, Bonhoeffer J, Amarasinghe A, et al. The Global Vaccine Safety Initiative. Aligning forces to strengthen vaccine pharmacovigilance systems in low and medium income countries.
- [12] 2014 GLOBAL VACCINE SAFETY INITIATIVE TERMS OF REFERENCE E TOOLS.
- [13] Juan-Giner A, Domicent C, Langendorf C, et al. A cluster randomized non-inferiority field trial on the immunogenicity and safety of tetanus toxoid vaccine kept in controlled temperature chain compared to cold chain. *Vaccine.* 2014; 32(47): 6220-6226.
- [14] Juan-Giner A, Tchaton M, Jemmy JP, et al. Safety of the rVSV ZEBOV vaccine against Ebola Zaire among frontline workers in Guinea. *Vaccine.* 2019; 37(48): 7171-7177.
- [15] WHO. Ebola Situation Report - 29 July 2015; 2015 [cited 2015 Jul 31]. Available from: <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-29-july-2015>.
- [16] Coldiron ME, Guindo O, Makarimi R, et al. Safety of a heat-stable rotavirus vaccine among children in Niger: Data from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2018; 36(25): 3674-3680.
- [17] Tate JE, Mwenda JM, Armah G, et al.; African Intussusception Surveillance Network. Evaluation of Intussusception after Monovalent Rotavirus Vaccination in Africa. *N Engl J Med.* 2018; 378(16): 1521-1528.
- [18] Asturias EJ, Wharton M, Pless R, et al. Contributions and challenges for worldwide vaccine safety: The Global Advisory Committee on Vaccine Safety at 15 years. *Vaccine.* 2016; 34(29): 3342-3349.
- [19] Jiayao Lei a, Madhava Ram Balakrishnan b, Jane F. Gidudu c, Patrick L, et al. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015.
- [20] Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis.* 2003; 187 Suppl 1: S291-S298.
- [21] Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E6(R1). Current Step 4 version, dated 10 June 1996. (including the Post Step 4 corrections). The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (1996; 59 pages).
- [22] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(2): 136-141.
- [23] Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine.* 2015; 33(18): 2097-2107.
- [24] Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. *N Engl J Med.* 2017; 376(12): 1121-1130.