

La Farmacovigilanza nella Regione Lazio
Roma, 31 gennaio 2011

**Sistemi di sorveglianza attiva:
l'esempio dei farmaci e vaccini nei bambini**

Francesca Menniti-Ippolito



Centro di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Istituto Superiore di Sanità, Roma



Studio multicentrico

“Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria”

-  Informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei farmaci e vaccini usati nei bambini sono limitate
-  Molte prescrizioni pediatriche riguardano farmaci con indicazioni non approvate (off-label)



Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria

Lo studio è stato attivato nel 1999 ed è stato condotto in 4 ospedali o dipartimenti pediatrici: Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; Istituto Giannina Gaslini di Genova; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Obiettivi:

1. Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti
2. Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini



Supporto alla FV nazionale

Quantificazione del rischio

Decisioni regolatorie

Acido niflumico

- Dear Doctor Letter
- Revisione delle indicazioni e delle reazioni avverse nel foglietto illustrativo

Metoclopramide

- Controindicazione sotto i 16 anni

Nafazolina

- Rivalutazione del rapporto beneficio/rischio di tutti i decongestionanti nasali e controindicazione sotto i 12 anni

Oxatomide

- Revoca confezione da 0,25 mg che portava a problemi di sovradosaggio nei bambini piccoli (adesso controindicazione sotto 1 anno)



Popolazione in studio

Sono inclusi nello studio tutti i bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni ricoverati tramite Pronto Soccorso, indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini, per le seguenti 4 condizioni:

Problemi neurologici (le convulsioni sono incluse solo se non associate a febbre)

Malattie muco-cutanee non infettive e **vasculiti**

Piastrinopenie (piastrine < 100.000)

Lesioni gastroduodenali confermate endoscopicamente (e/o diagnosi clinica di ematemesi e melena)



Raccolta dei dati

Fonte dei dati: i genitori vengono intervistati con un questionario standardizzato durante il ricovero ospedaliero dei figli.

Esposizione prima dell'inizio dei sintomi: 3 settimane per i farmaci. 6 settimane per i vaccini

Dati sull'uso dei farmaci: indicazione, dose, durata, tipo di prescrittore (medico, auto-medicazione).

Altre informazioni: età, sesso, istruzione dei genitori, malattie croniche, allergie, etc.



Metodi - Analisi dei dati

Per il calcolo dei rischi si segue un disegno di studio di tipo caso-controllo:

l'esposizione a farmaci (o vaccini) nei bambini con una delle condizioni in studio

viene confrontata

con l'esposizione a farmaci (o vaccini) in una o più delle rimanenti condizioni



Pandemia!!!!

La valutazione della sicurezza e dell'efficacia del vaccino per la prevenzione dell'influenza A/H1N1

La rete di ospedali pediatrici che collaborano allo studio è stata estesa ad altri 5 centri:

- Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino;
- Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze;
- Policlinico Agostino Gemelli di Roma;
- Ospedale Giovanni Di Cristina di Palermo;
- Unità Operativa di Pediatria dell'Ospedale di Treviso

Lo studio "Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria in corso di pandemia influenzale" è stato parte del "Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale".

Lo studio ha ricevuto un finanziamento dall'AIFA.





Obiettivi

1. Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie mucocutanee non infettive e vasculiti
- 2. Stimare l'efficacia del vaccino anti H1N1 nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza da virus H1N1 confermato con test di laboratorio**
3. Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini





Sorveglianza 2 (Influenza like illness - ILI)

Criteri di inclusione dei bambini:

-  età 6 mesi - 18 anni
-  ricoverati per una infezione delle vie respiratorie giudicata dal medico di PS compatibile con una ILI



Metodi - Registrazione dati

-  E' stato predisposto un sito internet dedicato, protetto sotto il profilo della riservatezza nell'accesso, nel quale è possibile registrare i dati dello studio
-  Ad ogni centro è stata rilasciata userid e password per accedere al sistema informatico



Risultati relativamente al vaccino pandemico: la sicurezza



I ricoveri per diagnosi compatibili con AESI nello studio

AESI	Casi
crisi convulsiva	91
piastrinopenia	60
sindrome di Schoenlein-Henoch	42
vasculite	38
orticaria/angioedema	32
neuropatia periferica	8
sindrome di Guillain-Barrè	5
encefalite	5



Finestre di rischio per alcune AESI di interesse

Diagnosi	Intervallo di rischio
Guillain Barrè Syndrome Other paralytic syndromes	0-42gg
Encefaliti e encefalomieliti	0-42 gg
Convulsione	0-14 gg
Anafilassi Orticaria	0-2 gg
Vasculiti	0-42gg
Trombocitopenia immune	0-42gg



Eventi di AESI in utilizzatori di vaccino pandemico

Nessun evento di AESI nel periodo di rischio successivo alla vaccinazione, su 281 eventi di diagnosi cliniche compatibili con AESI (ad es., orticaria, piastrinopenie, convulsioni, GBS, encefaliti, ecc.)



I ricoveri per AESI fra i vaccinati con vaccino pandemico

Diagnosi	Intervallo (giorni)	Compatibili con il periodo a rischio
Orticaria	20	No
Shoenlein-Henoch	47	No
Orticaria	60	No
Vasculite	128	No
Convulsioni	149	No
Convulsioni	188	No



I ricoveri per AESI nello studio

AESI	Vaccino	Finestra di rischio (gg)
Crisi convulsiva	Esavalente	1
	Esavalente	5
Encefalite	Esavalente+Antipneumococco	31
Neuropatia periferica	Antimeninococco	33
Vasculite		6
		8
		25
Piastrinopenia		6
		10
		12
		13
		15
	Esavalente+Antipneumococco	20
	MPR	29
	MPR	34

Attenzione: la presenza di eventi nella finestra di rischio non è una prova di causalità!



L'efficacia



OR di ILI fra i bambini vaccinati contro l'influenza

Vaccini	Casi (N. 244)	Controlli* (N. 492)	OR Grezzi (IC 95%)
A-H1N1	13	12	2,5 (1,0-6,1)
Stagionale	24	18	3,1 (1,6-6,1)
Non vaccinati	203	465	--

* Controlli: Gastroduodenali + piastrinopenie + mucocutanee + neurologiche

Possibili confondenti:

- Età
- Patologie concomitanti
- Centro
- Periodo
- ecc.



OR grezzi e aggiustati di ILI fra i bambini vaccinati contro il virus A-H1N1

	Casi (N. 244)	Controlli* (N. 492)	OR (IC 95%)
Grezzo	13	12	2,5 (1,0-6,1)
Aggiustato per età			2,0 (0,9-4,6)
Aggiustato per età e patol. concomitanti			1,6 (0,7-3,8)
Aggiustato per età, patol. concomitanti e vaccino stagionale			1,2 (0,5-3,0)
Non vaccinati	203	465	--

* Controlli: Gastroduodenali + piastrinopenie + mucocutanee + neurologiche



OR di insorgenza di ILI in pazienti con test al virus A-H1N1

Vaccino A/H1N1	Casi (n. 11)	Controlli (n. 22)
Sì	0	3
No	11	19

Casi: pazienti con Test positivo al virus A-H1N1
Controlli: pazienti con Test negativo al virus A-H1N1



Punti di forza

- ◆ Capacità dimostrata in Italia di predisporre in tempi rapidi uno studio in grado di rispondere ai quesiti di sicurezza emersi a livello internazionale e fornire segnali tempestivi di eventuali nuovi rischi
- ◆ Potenziamento della rete di ospedali pediatrici già attiva dal 1999 nella sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria
- ◆ Patrimonio informativo a disposizione per nuovi studi



Criticità

- ◆ Il livello di copertura vaccinale con il vaccino pandemico è stato molto limitato (intorno al 4% della popolazione generale). Un livello simile è risultato anche nel nostro studio.
- ◆ La campagna vaccinale è stata effettuata in gran parte nel corso del mese di novembre 2009, mentre inizialmente si prevedeva l'estensione della vaccinazione fino ai mesi di febbraio-marzo 2010. Pertanto, la maggior parte di ricoveri per diagnosi compatibili con AESI sono, inevitabilmente, avvenuti al di fuori della finestra di rischio.
- ◆ L'epidemia di influenza si è in gran parte esaurita con la prima parte di dicembre 2009. Dato che l'incidenza e la gravità dell'influenza da virus A-H1N1 sono state inferiori dell'atteso, solo una piccola parte dei bambini ricoverati per Influenza Like Illness (ILI) (circa il 10%) ha effettuato il test per la conferma sierologica del virus, secondo le indicazioni date nelle diverse Regioni.



Il progetto multiregionale



Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria

I bambini con diagnosi di ILI saranno sottoposti ad accertamenti di laboratorio finalizzati a identificare gli episodi attribuibili ai ceppi virali contenuti nel vaccino.

L'effettuazione dei test e la raccolta dell'anamnesi del bambino arruolato viene effettuata durante l'epidemia influenzale. L'avvio sarà individuato dall'ISS attraverso i dati forniti dalla sorveglianza Influnet.

L'esecuzione dei test e l'arruolamento dei bambini nello studio proseguirà fino all'arruolamento di almeno 100 bambini per centro. I centri che desiderano partecipare devono essere in grado di effettuare l'accertamento virologico nel loro laboratorio di riferimento.



Organizzazione

Si propone di effettuare questo studio come progetto multiregionale di farmacovigilanza.

Regione capofila: Liguria.

Coordinamento dello studio: Istituto Superiore di Sanità.

La partecipazione delle altre Regioni è subordinata all'impegno di sostenere il progetto nei centri presenti nel territorio regionale (al momento: **Liguria, Piemonte, Veneto, Toscana, Lazio, Campania, e Sicilia**).

Il finanziamento di ciascuna regione al/i centro/i regionali deve consentire di coprire le spese di un borsista per centro, oltre a spese generali per la partecipazione allo studio e alle spese per l'effettuazione dei test di conferma virologica.

Costo complessivo per centro per anno:

20.000 euro (borsista e spese generali)

10.000 euro (effettuazione test)

5.000 euro (coordinamento ISS)



Gruppo di lavoro

Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Da Cas, Giuseppe Traversa (**ISS**)

Fernanda Ferrazin, Carmela Santuccio, Loriana Tartaglia, Francesco Trotta (**AIFA**)

Pasquale Di Pietro, Salvatore Renna, Rossella Rossi, Bianca Domenichini, Stefania Gamba, Francesco Trovato (**Genova - Gaslini**)

Pier-Angelo Tovo, Manuela Bianciotto, Carmelina Calitri, Clara Gabiano, Irene Raffaldi, Antonio Urbino (**Torino - Regina Margherita**)

Giorgio Perilongo, Federica Bertuola, Francesca Parata, Silvia Vendramin (**Padova - Dipartimento Pediatria, Università**)

Liviana Da Dalt, Valentina Favero, Laura Giordano, Eleonora Lorenzon (**Treviso - Unità operativa di Pediatria**)

Monica Frassinetti, Anna Maria Calvani, Elena Chiappini, Maurizio De Martino, Claudia Fancelli, Francesco Mannelli, Rachele Mazzantini, Sara Sollai, Elisabetta Venturini (**Firenze - Meyer**)

Nicola Pirozzi, Umberto Raucci, Antonino Reale, Rossella Rossi (**Roma - Bambino Gesù**)

Nadia Mores, Costantino Romagnoli, Antonio Chiaretti, Giulia Bersani, Riccardo Riccardi (**Roma - Gemelli**)

Vincenzo Tipo, Annalisa Capuano, Michele Dinardo, Concita Rafaniello, Elisabetta Parretta, Luciano Sagliocca, Teresa Pisapia (**Napoli - Santobono**)

Fortunata Fucà, Eleonora Di Rosa (**Palermo - Di Cristina**)

