



Regione Puglia
*Centro Regionale di
Farmacovigilanza*

Sorveglianza attiva degli eventi avversi a vaccino anti-MPRV in Puglia

Report 2017-2018



Regione Puglia
Centro Regionale di
Farmacovigilanza

Coordinamento Gruppo di Lavoro

Silvio Tafuri, Domenica Ancona, Angela Chielli, Maria Cristina Carbonara, Vito Bavaro, Paolo Stella

Gruppo di Lavoro “Vaccin vigilanza” - OER Puglia

Pasquale Stefanizzi, Francesco Paolo Bianchi, Sara De Nitto, Giulia Calabrese, Francesco Patano, Katia Nicoletta Malcangi, Cinzia Germinario

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Adele Cazzolla, Sharon Natasha Cox, Roberta Lupoli, Agnese Pezzella, Stella Saponaro, Giovanna Sommese

Referenti Aziendali per le attività di Vaccin vigilanza

ASL Bari: Achille Ciccone, Vera Laforgia, Adriana Serinelli, Rosella Squicciarini

ASL BT: Antonio Falco, Francesca Rizzi

ASL Brindisi: Stefano Termite, Pasquale Pedote, Danilo Monteduro, Michela Santoro, Vincenzo Marinò

ASL Foggia: Marisa Ferraro, Giuseppina Moffa, Marilena Nesta, Maria Pia Rendine

ASL Lecce: Giuseppe Palamà, Leda Schirinzi, Caterina Montinari

ASL Taranto: Giovanni Caputi, Gianluigi Calcagnile, Emanuele Ferri, Raffaele Losappio

Osservatorio Epidemiologico della Regione Puglia

Piazza Giulio Cesare 11-13, 70124 Bari
Telefono 0805478473-Fax 0805478472



Regione Puglia
Centro Regionale di
Farmacovigilanza

Gruppi di lavoro aziendali del programma di sorveglianza attiva post-marketing anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV)

ASL Bari: Achille Ciccone, Vera Laforgia, Maria Armenise, Rosa Squitieri

ASL Brindisi: Lorenzo Dell'aquila, Gianvito Schena, Palma Convertini, Rossana De Vitis, Sara Lorusso

ASL BT: Michele Terlizzi

ASL Foggia: Angela Amorusi, Filomena Bisceglie, Amalia Bonabitacola, Maria Brienza, Antonietta De Nittis, Maria Michela Grilli, Michelina Lasalandra, Antonietta Paglia, Mariapia Paglia, Giuseppe Pagliuso, Marilena Piccirilli, Pasquale Rutigliano

ASL Lecce: Maria Grazia Baldari, Donatella Caputo, Vincenza Coli, Rosa Magnolo, Fernanda Marrocco, Nadia Primiceri, Adriana Schito, Viviana Viganò

ASL Taranto: Francesco Desiante, Roberta Cambria, Carmela Nanula, Grazia Cannarile.

Indice

1. Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV	
1.1. <i>Commitment</i> e rationale	Pag. 5
1.2. Obiettivi dello studio e disegno	Pag. 7
1.3. Materiali e metodi – Guida alla lettura	Pag. 9
2. Dati della sorveglianza attiva	
2.1. Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione	Pag. 11
2.2. Gli eventi avversi gravi	Pag. 16
2.3. <i>Causality assessment</i>	Pag. 20
3. Analisi dei risultati e conclusione	Pag. 27

1. Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV

1.1. *Committment* e rationale

Dal 15 maggio 2017 al 15 novembre 2018 è stato implementato in Puglia un progetto di sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella), coordinato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale.

Il vaccino quadrivalente anti-MPRV è una preparazione liofilizzata sterile composta da virus vivi attenuati, formulata per immunizzare il soggetto contro morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Attualmente sono in commercio due vaccini anti-MPRV, che contengono i seguenti ceppi:

- Schwarz per la componente anti-morbillo;
- RIT4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn per la componente anti-parotite;
- Wistar RA 27/3 per la componente anti-rosolia;
- il ceppo OKA per la componente anti-varicella.

In Italia la vaccinazione quadrivalente anti-MPRV ha ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio in data 1 febbraio 2008 e negli anni successivi si è registrato un utilizzo "a macchia di leopardo" sul territorio nazionale, in relazione alle diverse *policy* di implementazione della vaccinazione anti-varicella adottate dalle singole Regioni.

In Puglia, dal 2008 il vaccino è soggetto ad offerta universale, attiva e gratuita, in due dosi, la prima somministrata a 13 mesi e la seconda a 5/6 anni. Il vaccino è altresì utilizzato per le attività di *catch up*.

La legge 119/2017 ha previsto come obbligatorie le vaccinazioni contenute nel MPRV, che sono offerte gratuitamente nelle strutture del Servizio Sanitario Nazionale dell'intero Paese.

Come per tutti i vaccini, e particolarmente per un vaccino a virus vivi-attenuati come il vaccino anti-MPRV, la sorveglianza *post-marketing* delle reazioni avverse rappresenta un elemento cruciale dell'attuazione dei programmi vaccinali e della valutazione della loro efficacia.

Una particolare attenzione deve essere rivolta, con riferimento al vaccino anti-MPRV, all'evento avverso "convulsioni febbrili".

In data 14 novembre 2011, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicava il comunicato "Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA in relazione all'utilizzo dei vaccini

MPRV", in cui venivano riportati dati relativi ad un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino MPRV, rispetto alla somministrazione separata di vaccini MPR ed antivaricella, nei bambini tra 12 e 23 mesi di vita. Sulla base di queste evidenze, l'AIFA e successivamente il Ministero della Salute hanno emanato alcune raccomandazioni in merito all'implementazione di strategie di offerta attiva e gratuita universale della vaccinazione anti-varicella:

1. i professionisti coinvolti nelle attività vaccinali devono attenersi alle indicazioni presenti nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto del vaccino tetravalente MPRV;
2. è opportuno che i genitori siano adeguatamente informati del rischio aggiuntivo associato alla somministrazione del vaccino tetravalente MPRV come prima dose a 13-15 mesi e, allo scopo di evitare una mancata adesione all'offerta vaccinale, abbiano la possibilità di scegliere la somministrazione simultanea dei due vaccini MPR e varicella, in alternativa al MPRV, ponendo come priorità la vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia per il conseguimento degli obiettivi di eliminazione declinati nel Piano Nazionale di eliminazione, concordati con l'Ufficio Regionale Europeo dell'OMS e con il Centro Europeo per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC) di Stoccolma;
3. è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di elevate coperture vaccinali per due dosi di morbillo, parotite, rosolia e varicella, indipendentemente dalle strategie vaccinali messe in atto;
4. per la prima dose di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella è preferibile optare per una somministrazione del vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia in cosomministrazione con il vaccino contro la varicella, **salvo non esistano condizioni ambientali o organizzative** per cui ciò influirebbe in modo fortemente negativo sulla adesione alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia che rimane prioritaria;
5. la seconda dose vaccinale può essere effettuata con un vaccino quadrivalente anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella;
6. si **ribadisce la necessità dell'attenta sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino tetravalente MPRV da parte delle Regioni.**

La Regione Puglia ha optato per la continuazione dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-varicella attraverso l'utilizzo del vaccino quadrivalente MPRV anche per la prima dose. Tale scelta era motivata da condizioni ambientali e organizzative (sottodimensionamento organico dei servizi vaccinali che non consentirebbe l'aggiunta di ulteriori appuntamenti vaccinali), che, in caso di offerta del vaccino trivalente MPR e monovalente anti-varicella, avrebbero influito in modo fortemente negativo sulla adesione alla vaccinazione.

In relazione alla scelta attuata dalla Regione Puglia, l'Osservatorio Epidemiologico Regionale e il Centro Regionale di Farmacovigilanza hanno individuato il vaccino tetravalente MPRV come prioritario nell'ambito della pianificazione delle attività di farmacovigilanza attiva, rispondendo al *commitment* del Ministero della Salute e dell'AIFA.

La sorveglianza attiva, avviata dal 2017, non è solo funzionale al miglioramento della valutazione di *safety* del vaccino oggetto di studio, ma deve essere inquadrata nell'ambito delle azioni di miglioramento della qualità complessiva di sistema. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che le Nazioni che hanno avviato programmi di sorveglianza attiva hanno incrementato il *detection rate* di AEFIs (*Adverse Events Following Immunization*) e che tale incremento si è mantenuto anche dopo il termine dei programmi di vaccinovigilanza attiva.

Nell'ambito delle iniziative a supporto del sistema di sorveglianza, sono stati svolti eventi formativi sul tema della vaccinovigilanza e sulle procedure di protocollo, sia a livello regionale che nelle singole aziende sanitarie locali.

1.2. Obiettivi dello studio e disegno

L'**obiettivo generale** dello studio era condurre una sorveglianza attiva degli eventi avversi sulla popolazione di bambini che avevano ricevuto nel corso del secondo anno di vita la prima dose di vaccino anti-MPRV.

Gli obiettivi specifici consistevano in:

- *Sorveglianza degli eventi avversi comuni*: la sorveglianza degli eventi avversi comuni, con frequenza attesa maggiore di 1/100, effettuata attraverso i dati raccolti mediante follow-up telefonico, aveva l'obiettivo di monitorare l'incidenza e la frequenza di reazioni avverse note in modo da ottenere informazioni utili per la comunicazione agli operatori sanitari e al pubblico;
- *Sorveglianza degli eventi avversi rari*: la frequenza attesa di questi eventi è minore di 1/1.000; la sorveglianza attiva risulta essenziale per individuarli e avviare studi che ne valutino l'eventuale associazione con la vaccinazione.

Lo studio è stato coordinato dal gruppo di lavoro dell'OER Puglia e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza con il coinvolgimento di una rete di centri vaccinali delle ASL pugliesi.

Per ognuna delle 6 ASL pugliesi, il Direttore del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica ha individuato un referente che ha coordinato e organizzato la raccolta dei dati e si è occupato di controllarne la trasmissione al Centro Regionale di Farmacovigilanza e all'Osservatorio Epidemiologico Regionale.

Sono state incluse nello studio tutte le ASL; preliminarmente è stata verificata la possibilità di registrazione dei dati di vaccinazione secondo un formato elettronico standard e la trasmissione dei dati via web.

I Centri Vaccinali inclusi nello studio, per l'ASL di appartenenza, sono riportati in Tabella 1.2.1.

Tabella 1.2.1. Centri Vaccinali inclusi nello studio, per ASL di appartenenza. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

ASL	Centro vaccinale
Bari	Bari – CTO San Girolamo
Brindisi	Cellino San Marco
	Cisternino
	San Pietro Vernotico
BT	Minervino Murge
	Spinazzola
Foggia	Foggia
	San Severo
Lecce	Casarano
	Galatina
Taranto	Taranto
	Martina Franca

La **popolazione target** è stata rappresentata da coorti di bambini per i quali è prevista l'offerta vaccinale attiva e gratuita della prima dose di vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (13°-23° mese di vita).

Sono stati inclusi nello studio tutti i bambini che si sono presentati presso i Centri Vaccinali individuati per la somministrazione della vaccinazione anti-MPRV e che, tramite consenso scritto firmato da uno dei genitori o di chi esercita la potestà genitoriale, hanno acconsentito a partecipare allo studio.

La durata dello studio è stata di 18 mesi.

Per ogni bambino, tramite moduli standardizzati predisposti appositamente per lo studio, sono state raccolte le seguenti informazioni:

- All'atto dell'arruolamento (somministrazione della prima dose di vaccino) i dati anagrafici sono stati riportati nel modulo "**Scheda prevaccinale**", che, dopo la compilazione, è stato

fatto pervenire al Centro Regionale di Farmacovigilanza; in questo modulo sono stati riportati:

- Dati anagrafici
 - Numero di telefono dei genitori del vaccinando per il ricontatto
 - Anamnesi
 - Dati relativi alla vaccinazione effettuata (tipo di vaccino somministrato, lotto, scadenza, data e sede di somministrazione)
 - Controindicazioni, precauzioni o avvertenze relative alla somministrazione del vaccino e altre informazioni aggiuntive utili (ad esempio la somministrazione di altri vaccini nello stesso periodo di tempo)
- Dopo la somministrazione del vaccino, ai genitori del bambino è stato consegnato il “**Diario post-vaccinazione**”, un modulo per la rilevazione degli eventi avversi insorti nei 20 giorni successivi alla vaccinazione. Trascorsi 20 giorni dalla vaccinazione, i genitori sono stati contattati telefonicamente dal personale del Centro Regionale di Farmacovigilanza per ottenere le informazioni inserite nel diario.

Tutti gli eventi avversi rilevati durante lo studio hanno seguito la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini (inserimento in Rete Nazionale di Farmacovigilanza e *causality assessment* per gli eventi avversi gravi), che è stata curata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza.

I dati sono stati analizzati al termine dello studio a cura dell’Osservatorio Epidemiologico Regionale.

1.3 Materiali e metodi – Guida alla lettura

La fonte dei dati utilizzata per reperire le schede di segnalazione di AEFIs è stata l’archivio della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Le singole segnalazioni sono state inserite in un database costruito con software *File Maker Pro*, analizzato mediante software *Office Excel e Stata MP15*.

Le variabili continue sono state espresse come $media \pm deviazione\ standard$ e *range* o come mediana, *range* interquartile (IQR) e *range* e le variabili categoriche come proporzioni. Per calcolare il tasso di segnalazione (*reporting rate*) è stato utilizzato al numeratore il numero di segnalazioni e al denominatore il numero di soggetti reclutati nello studio; la proporzione è stata successivamente moltiplicata per 100.

Ai fini dell'analisi descrittiva (nel caso di cosomministrazione del vaccino anti-MPRV con altri vaccini) i vaccini somministrati ai bambini arruolati nello studio sono stati suddivisi in tre tipologie:

- vaccini virali (es. MPRV, HBV, febbre gialla, ecc.)
- vaccini batterici (es. anti-pneumococco, anti-meningococco B, ecc.)
- vaccini misti (es. vaccino esavalente DTaP-IPV-HBV-Hib, ecc.).

Inoltre, gli eventi avversi segnalati che non rientravano in una delle seguenti categorie

- febbre/iperpiressia
- sintomi neurologici
- esantema/eritema/edema della cute
- sintomi gastrointestinali
- reazione allergica
- pianto inconsolabile
- linfadenopatia

sono stati inseriti nella categoria "altro".

La valutazione del *causality assessment* riguarda ogni singolo vaccino riportato come sospetto e ogni singola diagnosi o sintomo/segno/esame di laboratorio segnalato quando non incluso nella diagnosi. In caso vi siano più vaccini e/o più eventi, la valutazione va fatta per ognuno di questi ma, solitamente, una sola coppia vaccino/evento va considerata nella valutazione complessiva secondo questa priorità: **inclassificabile > non correlabile > indeterminato > correlabile**.

In questo report si è scelto di esplicitare, in presenza di due o più vaccini indicati come sospetti una valutazione del nesso di causalità esclusivamente tra gli eventi avversi segnalati ed il vaccino anti-MPRV.

2. Dati della sorveglianza attiva

2.1. Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione

Nei 12 Centri vaccinali aderenti allo studio, nei 18 mesi dello studio sono state somministrate 5.703 prime dosi di vaccino anti-MPRV e sono stati reclutati 2.149 soggetti (37,7% dei soggetti che hanno ricevuto la prima dose di vaccino MPRV).

Le segnalazioni di AEFIs inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 15 maggio 2017 al 15 novembre 2018 sono state 992 (*reporting rate* = 46,16x100 reclutati).

Tra le segnalazioni in analisi, 109/992 (11,0%) sono state classificate come gravi (*reporting rate* = 5,07x100 reclutati) e 880/992 (88,7%) come non gravi (*reporting rate* = 40,94x100 reclutati); 3/992 (0,3%) sono non definite (*reporting rate* = 0,14x100 reclutati).

La quasi totalità delle segnalazioni è stata effettuata da farmacisti (n=947/992; 95,5%); il restante 4,5% si divide tra medici (n=42/992; 4,2%) e altri operatori sanitari (n=3/992; 0,3%).

Il tempo mediano intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'evento avverso è pari a 5,0 giorni (*range* IQR = 1,0 – 8,0; *range* = 0,0 – 55,0) e quello intercorso tra l'insorgenza della sospetta reazione avversa e la segnalazione è pari 37,0 giorni (*range* IQR = 25,0 – 56,0; *range* = 3,0 – 386,0); gli *outliers* (segnalazioni intervenute dopo diversi mesi dall'evento avverso) sono legati a ritardi tecnici nella segnalazione.

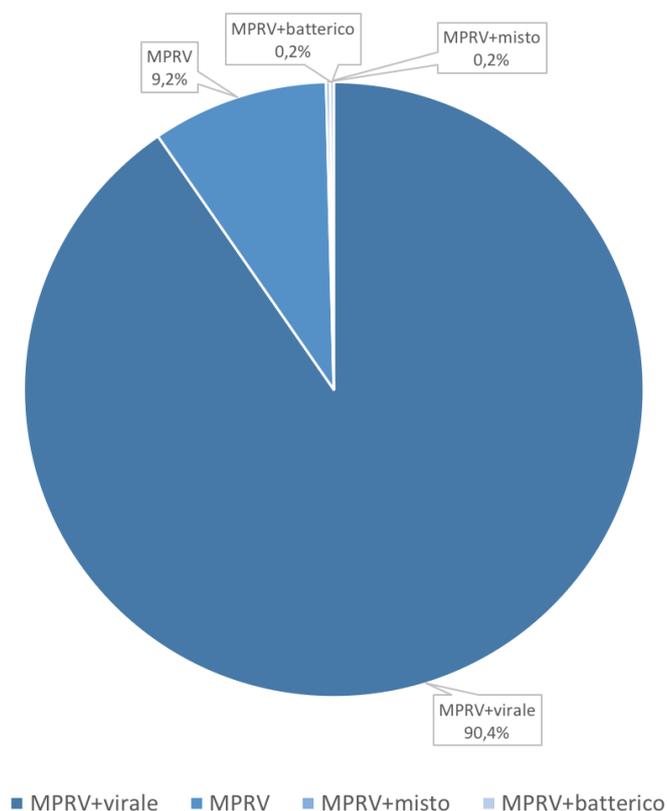
Per 957/992 (96,5%) segnalazioni è noto il genere del soggetto cui è stato somministrato il vaccino, con 484/957 (50,6%) maschi e l'età media della popolazione in analisi al momento della somministrazione del vaccino è pari a 14,8±4,2 mesi (*range*: 8,0 – 51,0), senza differenze significative per genere (tabella 2.1.1).

Tabella 2.1.1. Media±deviazione standard e *range* dell'età (mesi) dei soggetti per i quali è stata segnalata una AEFI, per genere. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Genere	Media	DS	Range
Maschi	14,8	3,8	9,0 – 40,0
Femmine	14,8	4,2	8,0 – 51,0
Totale	14,8	4,2	8,0 – 51,0

91/992 (9,2%) segnalazioni sono relative a somministrazione di vaccino anti-MPRV e 901/992 (90,8%) a cosomministrazione di anti-MPRV e un altro vaccino. Il vaccino co-somministrato è stato per 897/901 (99,6%) HAV, 2/901 (0,2%) anti-meningococco B e 2/901 (0,2%) DTaP-IPV (misto). Il grafico 2.1.1 descrive la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione per tipologia di vaccino somministrato; la cosomministrazione di due vaccini virali è la circostanza che ricade con la maggiore proporzione di segnalazioni (n=897/992; 90,4%).

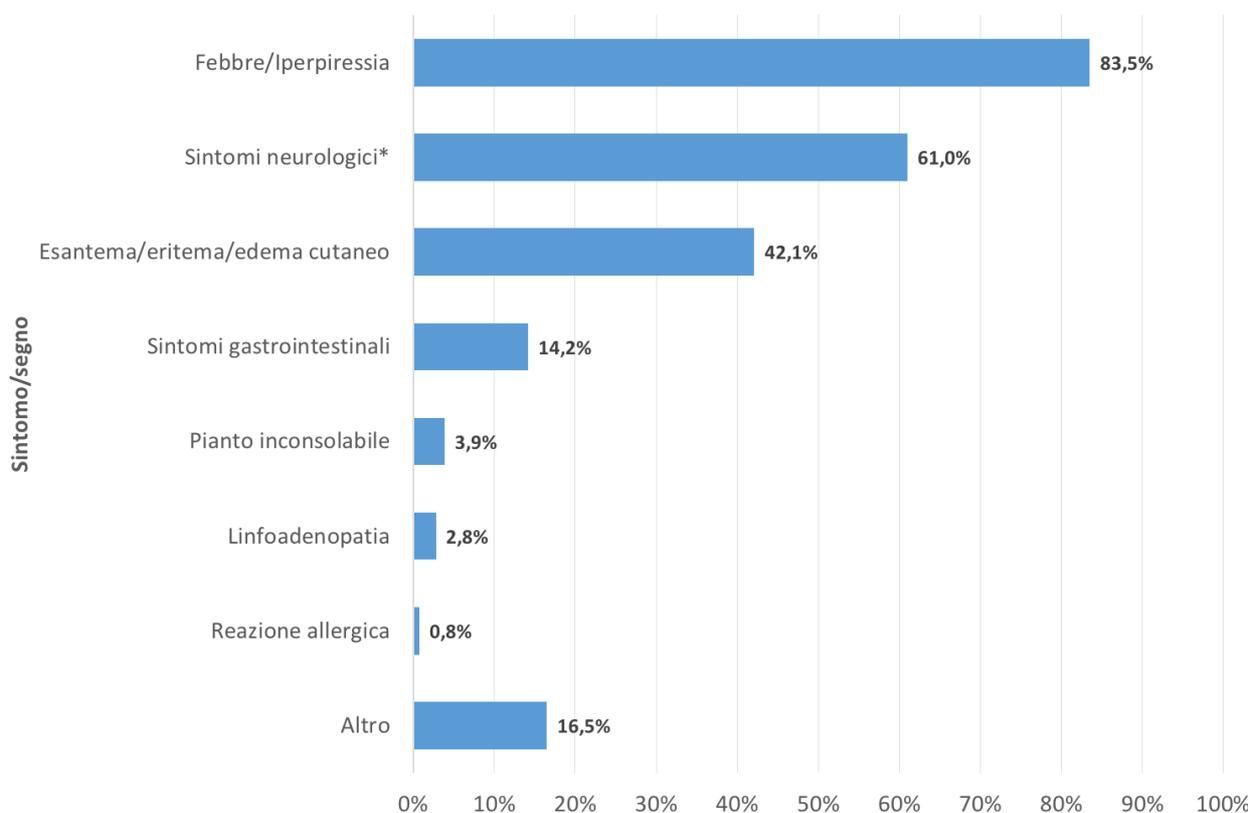
Grafico 2.1.1. Distribuzione (%) degli eventi avversi dopo vaccinazione, per vaccino MPRV somministrato da solo/cosomministrato e tipologia del vaccino cosomministrato. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



Complessivamente nelle 992 segnalazioni sono stati indicati 1.893 vaccini (1,91 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 1.889/1.893 (99,8%) virali, 2/1.893 (0,1%) batterici e 2/1.893 (0,1%) vaccini misti.

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni è la febbre/iperpiressia (n=828/992; 83,5%), seguita dai sintomi neurologici (n=605/992; 61,0%; grafico 2.1.2).

Grafico 2.1.2. Proporzioni (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione che riportano specifici segni/sintomi. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



*agitazione/nervosismo (n=508/605; 84,0%), disturbi del sonno (n=49/605; 8,1%) ipoattività/debolezza (n=42/605; 6,9%); convulsioni/clonie. (n=6/605; 1,0%).

Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare:

- in 1/992 (0,1%) segnalazione si riscontrano 12 sintomi/segni
- in 1/992 (0,1%) segnalazione si riscontrano 10 sintomi/segni
- in 1/992 (0,1%) segnalazione si riscontrano 9 sintomi/segni
- in 2/992 (0,2%) segnalazioni si riscontrano 8 sintomi/segni
- in 5/992 (0,5%) segnalazioni si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 35/992 (3,5%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni

- in 45/992 (4,5%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 109/992 (11,0%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 210/992 (21,2%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 249/992 (25,1%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 334/992 (33,7%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

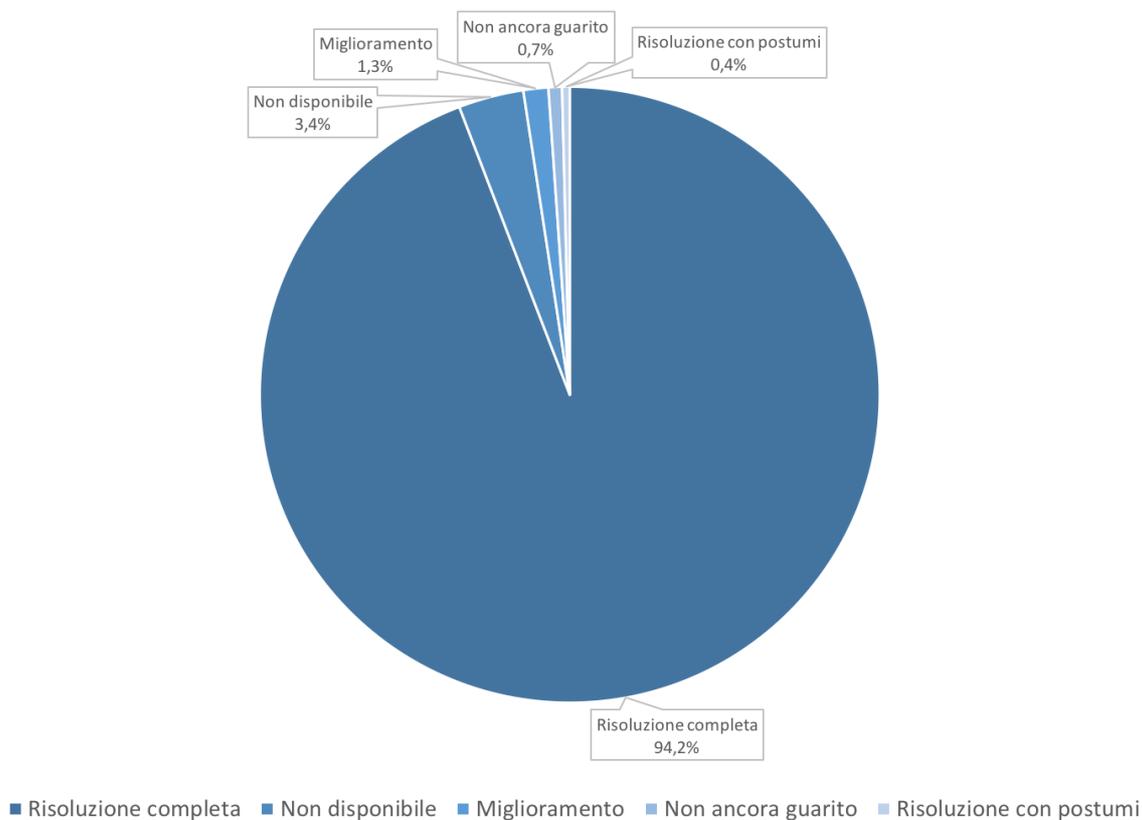
La tabella 2.1.2 descrive i tassi di segnalazione (x100 reclutati) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 2.1.2. Tasso di segnalazione (x100 reclutati) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Segno/sintomo	n	Tasso di segnalazione x100 reclutati
Febbre/iperpiressia	828	38,53
Sintomi neurologici	605	28,15
• agitazione/nervosismo	508	23,64
• disturbi del sonno	49	2,28
• ipoattività/debolezza	42	1,95
• convulsioni/clonie	6	0,28
Esantema/eritema/edema	418	19,45
Sintomi gastrointestinali	141	6,56
Pianto inconsolabile	39	1,81
Linfadenopatia	28	1,30
Reazione allergica	8	0,37
Altro	164	7,63

La maggior parte delle segnalazioni riporta come esito la remissione completa (n=934/992; 94,2%; grafico 2.1.3). D'altra parte, in tutte le altre AEFIs (n=58/992; 5,8%; grafico 2.1.3) il follow-up successivo ha accertato la completa risoluzione.

Grafico 2.1.3. Distribuzione (%) delle segnalazioni evento avverso dopo vaccinazione, per esito. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



2.2. Gli eventi avversi gravi

Un evento avverso a vaccino o farmaco viene classificato come **grave** ove abbia determinato:

- decesso
- invalidità grave o permanente
- anomalie congenite/deficit del neonato
- pericolo di vita
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- altra condizione clinicamente rilevante.

In particolare, AIFA ha pubblicato nel 2016 la "Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione", che contiene una lista di eventi avversi che devono essere considerati in ogni caso "condizioni clinicamente rilevanti" (esempio fra tutti l'iperpiressia oppure gli episodi di ipotonia-iporesponsività).

Nel periodo in esame, 109/992 (11,0%) eventi avversi dopo vaccinazione occorsi in Puglia sono stati classificati come gravi (*reporting rate* = 5,07x100 reclutati).

L'opzione "altra condizione clinicamente rilevante" è l'evento che ha determinato con maggiore frequenza la classificazione di un evento come grave (n=101/109; 92,7%), seguita dall'ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (n=8/109; 7,3%).

Delle segnalazioni classificate come gravi, 59/109 (54,1%) sono state riscontrate in maschi e l'età media della popolazione in analisi al momento della somministrazione del vaccino è pari a 14,8±4,2 mesi (*range* = 8,0 – 51,0), senza differenze significative per genere (tabella 2.2.1).

Tabella 2.2.1. Media±deviazione standard e *range* dell'età (in mesi), al momento della somministrazione del vaccino, dei soggetti per cui è stata segnalato un evento classificato come grave, per genere. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

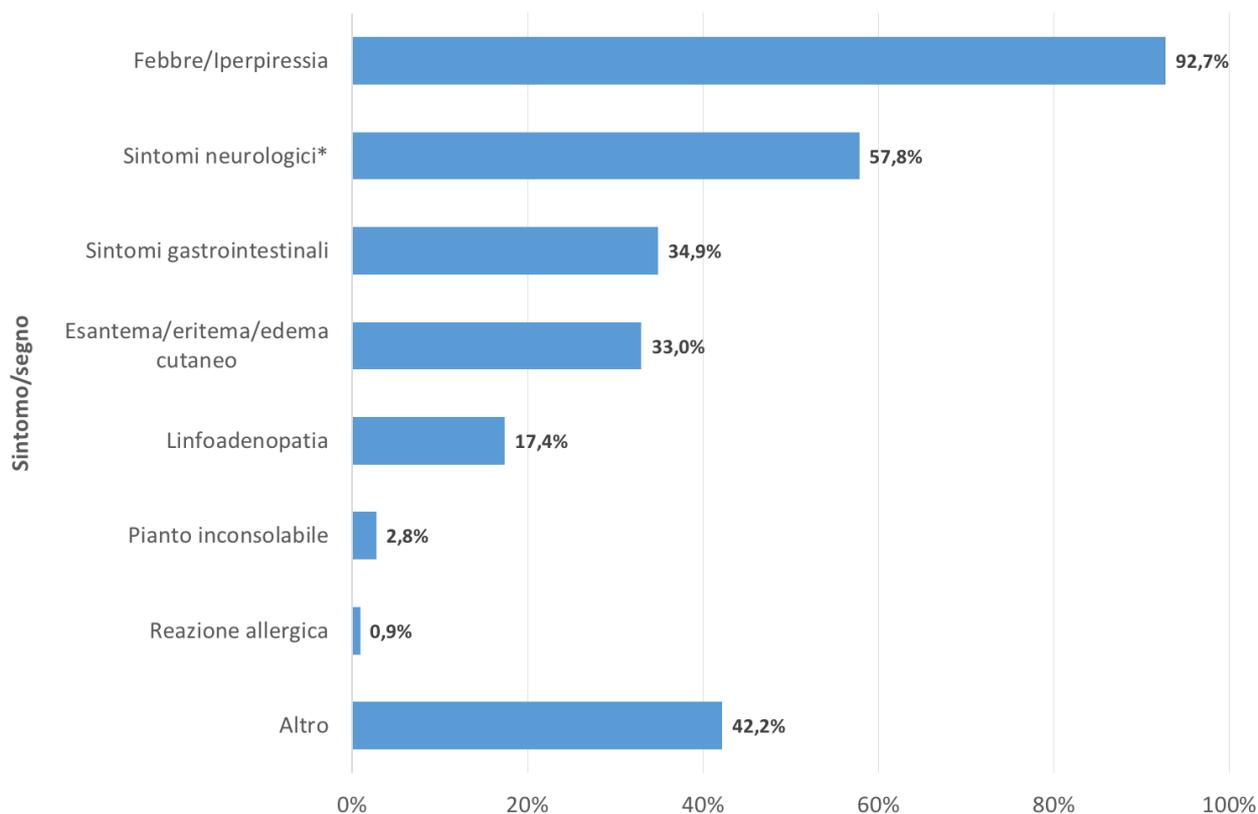
Genere	Media	DS	Range
Maschi	14,8	3,8	9,0 – 40,0
Femmine	14,8	4,2	8,0 – 51,0
Totale	14,8	4,2	8,0 – 51,0

Di tutte le segnalazioni di eventi gravi, 11/109 (10,1%) sono relative a somministrazione di anti-MPRV e 98/109 (89,9%) a cosomministrazione di anti-MPRV+HAV.

Complessivamente sono stati indicati 207 vaccini nelle 109 schede di segnalazione di eventi avversi classificati come gravi (1,90 vaccini per scheda di segnalazione), tutti di tipologia virale.

I sintomi/segni clinici indicati con maggiore frequenza sono la febbre/iperpiressia (n=101/109; 92,7%), seguiti dai sintomi neurologici (n=63/109; 57,8%; grafico 2.2.1).

Grafico 2.2.1. Proporzioni (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi che riportano specifici sintomi/segni clinici. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



*agitazione/nervosismo (n=50/63; 79,4%), ipoattività/debolezza (n=7/63; 11,1%), convulsioni/clonie (n=4/63; 6,3%), disturbi del sonno (n=2/63; 3,2%).

Le singole segnalazioni possono riportare anche più di un segno/sintomo. In particolare, si osservano

- 1/109 (0,9%) segnalazione con 9 segni/sintomi
- 1/109 (0,9%) segnalazione con 8 segni/sintomi
- 2/109 (1,8%) segnalazioni con 7 segni/sintomi
- 7/109 (6,4%) segnalazioni con 6 segni/sintomi
- 7/109 (6,4%) segnalazioni con 5 segni/sintomi

- 12/109 (11,0%) segnalazioni con 4 segni/sintomi
- 32/109 (29,4%) segnalazioni con 3 segni/sintomi
- 25/109 (23,0%) segnalazioni con 2 segni/sintomi
- 22/109 (20,2%) segnalazioni con 1 sintomo/segno.

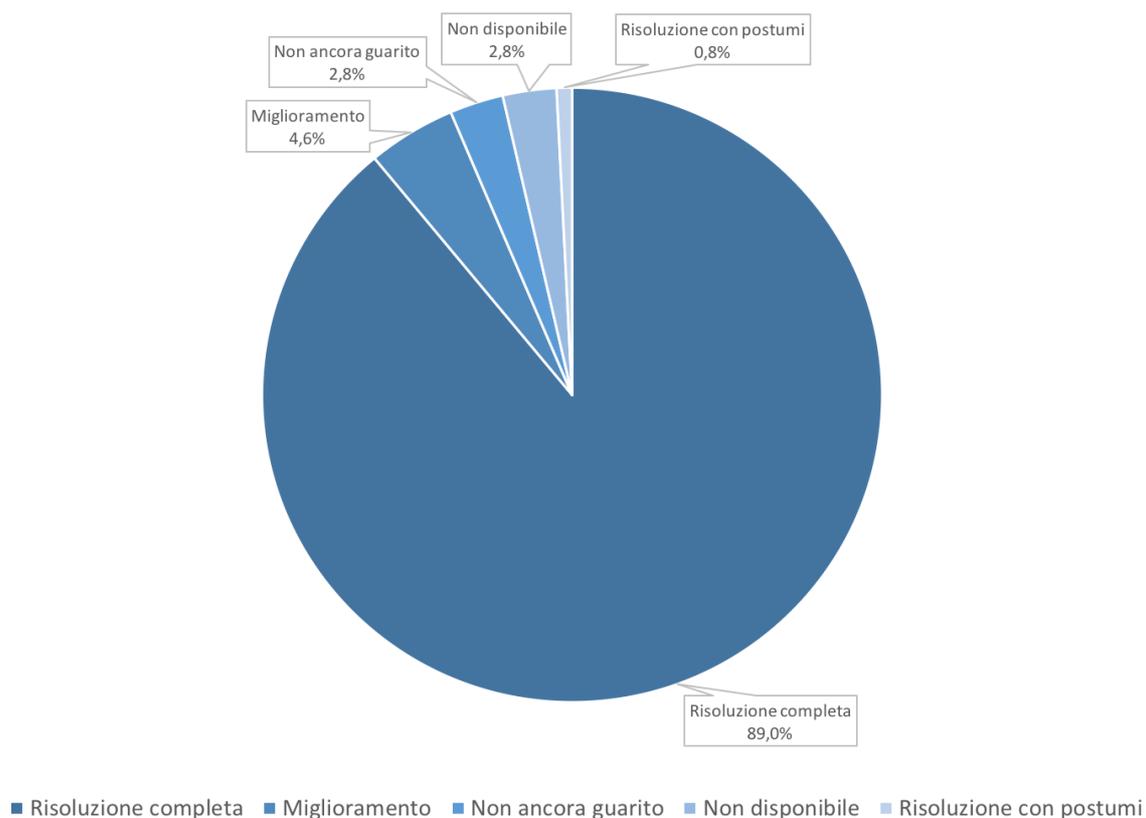
La tabella 2.2.2 descrive i tassi di segnalazione (x100 reclutati) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 2.2.2. Tasso di segnalazione (x100 reclutati) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati nelle segnalazioni classificate come gravi. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Segno/sintomo	n	Tasso di segnalazione x100 reclutati
Febbre/iperpiressia	101	4,70
Sintomi neurologici	63	2,93
• agitazione/nervosismo	50	2,33
• ipoattività/debolezza	7	0,33
• convulsioni/clonie	4	0,19
• disturbi del sonno	2	0,09
Sintomi gastrointestinali	38	1,77
Esantema/eritema/edema	36	1,68
Linfadenopatia	19	0,88
Pianto inconsolabile	3	0,14
Reazione allergica	1	0,05
Altro	46	2,14

Quasi il 90% degli eventi avversi gravi segnalati si è risolta con la remissione completa (n=97/109; 89,0%; grafico 2.2.2).

Grafico 2.2.2. Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi, per esito. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



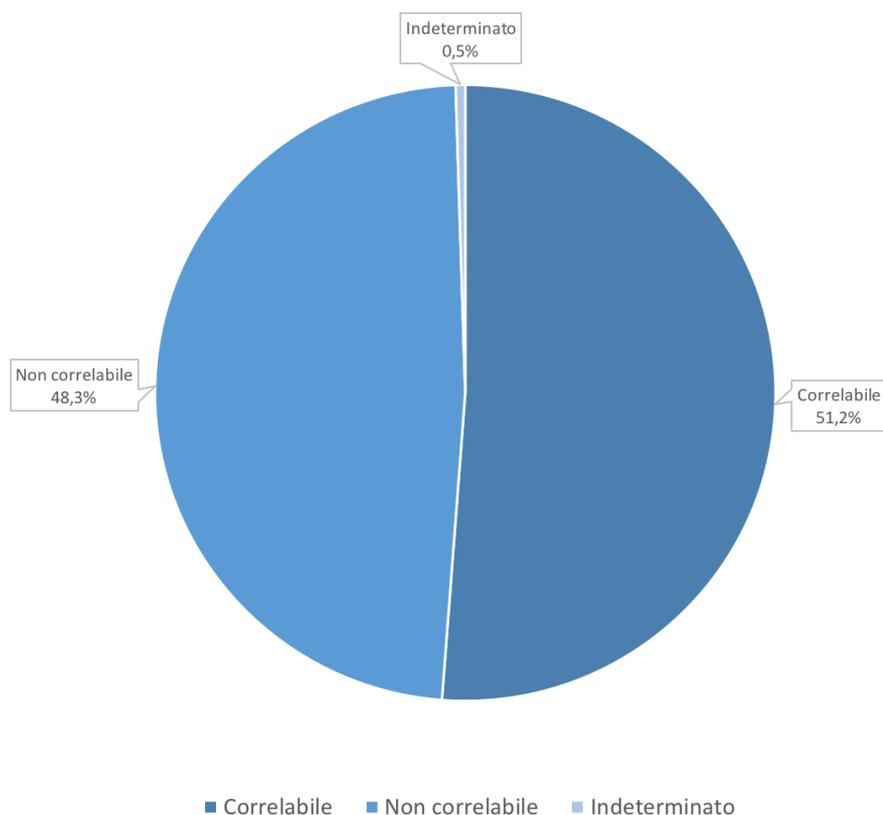
2.3. Causality assessment

Per tutte le segnalazioni di evento avverso grave dopo vaccinazione è stato possibile effettuare il *causality assessment*.

Il primo approccio seguito nell'analisi è stato considerare la relazione tra i singoli vaccini inseriti nelle schede di segnalazione e l'evento avverso segnalato.

È stato determinato il nesso di causalità dei 207 vaccini indicati nelle 109 schede di segnalazione (in media 1,90 vaccini per scheda di segnalazione). Il 51,2% (n=106/207; grafico 2.3.1) dei vaccini somministrati è risultato in relazione di correlabilità con l'evento avverso segnalato.

Grafico 2.3.1. Distribuzione (%) dei vaccini indicati nella segnalazione di evento avverso grave, per risultato del *causality assessment*. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



Il secondo approccio seguito nell'analisi è stato relativo all'analisi delle segnalazioni di evento avverso grave per le quali esclusivamente il vaccino anti-MPRV potesse risultare correlabile

all'evento. In questa prospettiva, 82/109 (75,2%) eventi avversi gravi sono correlabili al vaccino anti-MPRV.

Di seguito vengono illustrati i risultati relativi alle AEFIs per le quali è stata evidenziata la correlazione con il vaccino anti-MPRV.

Delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile al vaccino anti-MPRV, 42/82 (51,2%) sono relative a vaccinati di genere maschile e l'età media della popolazione in analisi al momento della somministrazione del vaccino è pari a 15,4±4,8 mesi (*range* = 8,0 – 40,0), senza differenze significative per genere (tabella 2.3.1).

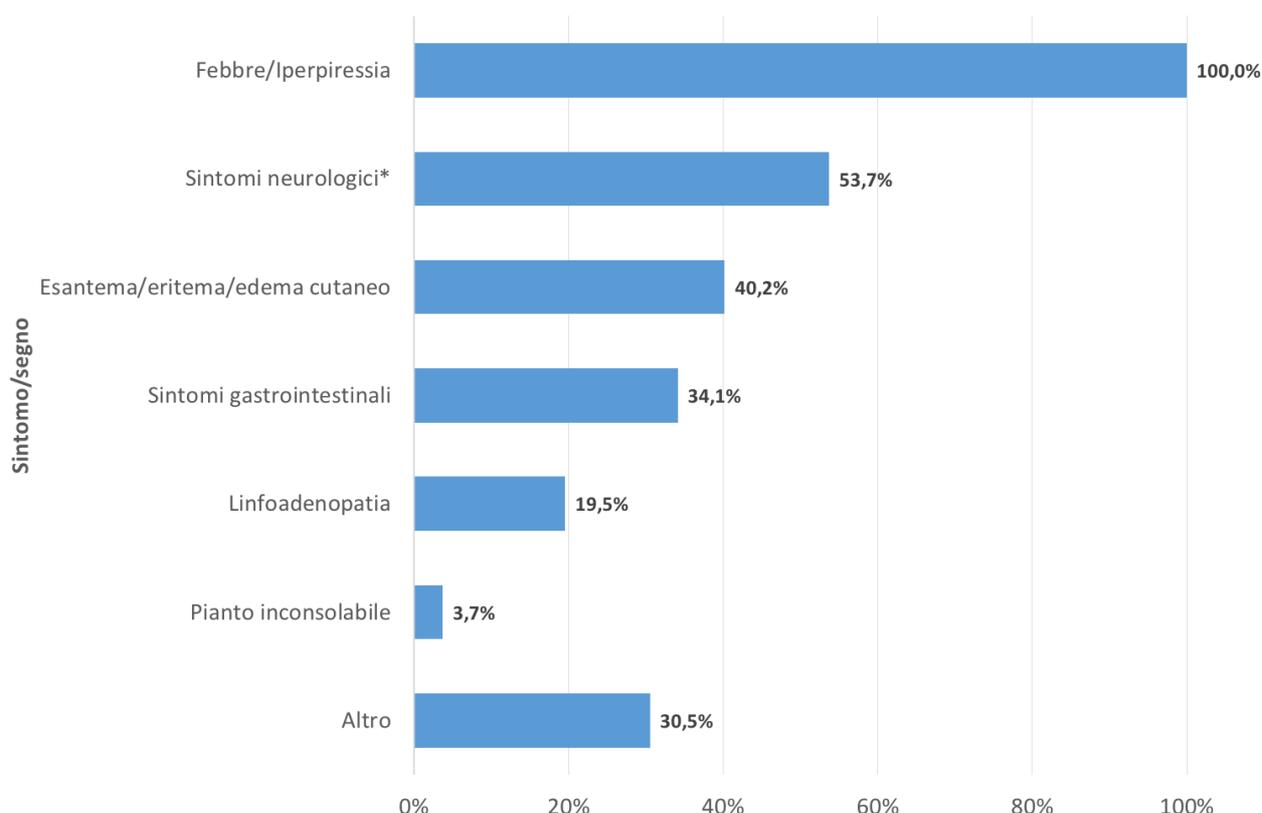
Tabella 2.3.1. Media±deviazione standard e *range* dell'età (in mesi) al momento della somministrazione del vaccino nei soggetti per cui è stata registrata una reazione avversa grave classificata come correlabile a vaccinazione anti-MPRV, per genere. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Genere	Media	DS	Range
Maschi	15,7	5,8	12,0 – 40,0
Femmine	15,0	3,4	8,0 – 27,0
Totale	15,4	4,8	8,0 – 40,0

Suddividendo gli eventi avversi gravi correlabili per numero di vaccini indicati nella scheda di segnalazione, si osserva che 8/82 (9,8%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 74/82 (90,2%) a cosomministrazione di anti-MPRV+HAV.

Il sintomo/segno clinico indicato in tutte le segnalazioni di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione anti-MPRV è la febbre/iperpiressia (n=82/82; 100,0%), seguita dai sintomi neurologici (n=44/82; 53,7%; grafico 2.3.2).

Grafico 2.3.2 Proporzioni (%) di segnalazioni di eventi avversi gravi classificati come correlabili alla vaccinazione anti-MPRV che riportano specifici sintomi/segni. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



*agitazione/nervosismo (n=38/44; 86,4%), ipoattività/debolezza (n=4/44; 9,1%), convulsioni/clonie (n=1/44; 2,3%), disturbi del sonno (n=1/44; 2,3%).

Le singole segnalazioni possono riportare anche più di un segno/sintomo. In particolare, si osservano

- 1/82 (1,2%) segnalazione che riporta 8 sintomi/segni
- 1/82 (1,2%) segnalazione che riporta 7 sintomi/segni
- 5/82 (6,1%) segnalazioni che riportano 6 sintomi/segni
- 3/82 (3,7%) segnalazioni che riportano 5 sintomi/segni

- 10/82 (12,2%) segnalazioni che riportano 4 sintomi/segni
- 25/82 (30,5%) segnalazioni che riportano 3 sintomi/segni
- 17/82 (20,7%) segnalazioni che riportano 2 sintomi/segni
- 20/82 (24,4%) segnalazioni che riportano 1 sintomo/segno.

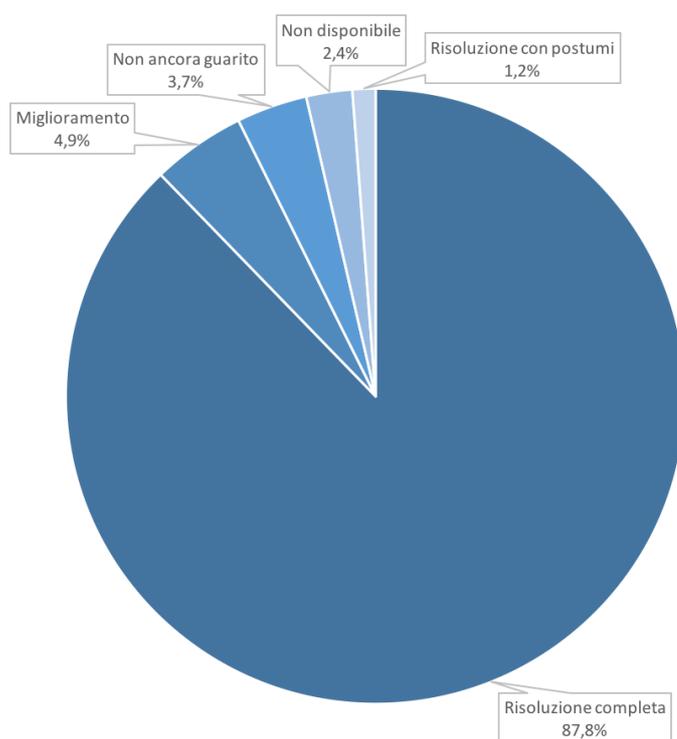
La tabella 2.3.2 descrive i tassi di segnalazione (x100 reclutati) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 2.3.2. Tasso di segnalazione (x100 reclutati) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati nelle segnalazioni gravi classificate come correlabili alla vaccinazione anti-MPRV. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Segno/sintomo	n	Tasso di segnalazione x100 reclutati
Febbre/iperpiressia	82	3,82
Sintomi neurologici	44	2,05
• agitazione/nervosismo	38	1,77
• ipoattività/debolezza	4	0,19
• convulsioni/clonie	1	0,05
• disturbi del sonno	1	0,05
Sintomi gastrointestinali	33	1,54
Esantema/eritema/edema	28	1,30
Linfadenopatia	16	0,74
Pianto inconsolabile	3	0,14
Altro	25	1,16

La maggior proporzione di segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino anti-MPRV riporta la remissione completa dei sintomi/segni manifestatisi (n=72/82; 87,8%; grafico 2.3.3).

Grafico 2.3.3. Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave a vaccino classificato come correlabile alla vaccinazione anti-MPRV, per esito. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.



■ Risoluzione completa ■ Miglioramento ■ Non ancora guarito ■ Non disponibile ■ Risoluzione con postumi

Le caratteristiche delle 3/82 (3,7%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV che risultano “non ancora guarite” al momento dell’inserimento in RNF sono descritte in tabella 2.3.3.

Tabella 2.3.3. Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV con esito “non ancora guarito”. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
2017	Farmacista	Maschio	13 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia
2018	Farmacista	Maschio	18 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Eritema in sede di iniezione, linfadenopatia, nervosismo, febbre
2018	Farmacista	Maschio	14 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia, febbre

Le caratteristiche delle 4/82 (4,9%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV che risultano “in miglioramento” al momento dell’inserimento in RNF sono descritte in tabella 2.3.4.

Tabella 2.3.4. Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV con esito “miglioramento”. Regione Puglia, sorveglianza attiva MPRV 2017-2018.

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
2017	Farmacista	Femmina	16 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia, febbre
2018	Farmacista	Femmina	14 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia, febbre
2018	Farmacista	Maschio	18 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia, febbre, diarrea, difficoltà nella respirazione, irritabilità, affaticamento
2018	Farmacista	Maschio	40 mesi	Virale	MPRV	Linfadenopatia, eruzione cutanea

Le procedure di follow-up hanno consentito di verificare la completa risoluzione dei segni e sintomi relativi a segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino anti-MPRV con esito “non ancora guarito” e “miglioramento”.

La segnalazione con esito “Risoluzione con postumi” è stata effettuata nel 2018 da un farmacista e riguarda un soggetto di genere maschile che al momento della cosomministrazione di vaccino anti-MPRV+HAV risultava avere 14 mesi di vita; nella scheda di segnalazione sono riportati come sintomi/segna la febbre, linfadenopatia e irritabilità.

3. Analisi dei risultati e conclusioni

I progetti di farmacovigilanza attiva vengono periodicamente avviati al fine di migliorare la performance complessiva di sistema di farmacovigilanza e validare i dati di sorveglianza passiva.

È del tutto atteso che i dati di sorveglianza attiva evidenzino frequenze di eventi avversi superiori rispetto ai sistemi di sorveglianza passiva, che sono frequentemente caratterizzati da una minore sensibilità e da una ampia componente di sotto notifica. L'incremento del tasso di segnalazione, infatti, è stato registrato anche in precedenti studi dello stesso tipo (*Danova J et al, BMC, 2017*)

D'altra parte nei 18 mesi di monitoraggio stretto degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV non sono emersi segnali non noti, per cui il profilo di sicurezza del vaccino ne risulta confermato e avvalorato da numerosità e consistenza dei dati raccolti.

La distribuzione degli eventi avversi per gravità ha messo in luce una proporzione di AEFIs non gravi pari all'89%, percentuale nettamente superiore rispetto a quella risultante dal sistema di sorveglianza passiva regionale negli anni precedenti allo studio (2013-2016) e più simile al dato nazionale, rimasto negli anni sempre superiore all'80%. Ciò dimostra che la sottonotifica di AEFIs nel sistema di sorveglianza passiva, basato su segnalazioni spontanee, riguarda quasi esclusivamente gli eventi avversi non gravi (locali e a rapida risoluzione). L'aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi (5,07/100 dosi somministrate), registrato nel nostro studio, non modifica in alcun modo il rapporto rischio-beneficio finale del vaccino.

Va sottolineato come il numero di eventi avversi gravi risente delle indicazioni fornite dalla *Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*, secondo la quale vengono considerati gravi una serie di eventi avversi, anche in assenza di ospedalizzazione o prolungamento di essa, invalidità grave o pericolo di vita. Ciò è stato fatto proprio nell'ottica di assicurare un monitoraggio ancora più specifico della *safety* delle vaccinazioni.

Nel periodo in esame, 82/109 (75,2%) eventi avversi gravi segnalati nell'ambito della sorveglianza attiva sono stati classificati come correlabili al vaccino anti-MPRV: 8/82 (9,8%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 74/82 (90,2%) a cosomministrazione di anti-MPRV+HAV.

In tutti i casi di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione il primo follow-up (87,8%) oppure le rivalutazioni successive hanno accertato la completa risoluzione della reazione avversa descritta nella segnalazione.

L'evento avverso grave riportato con maggiore frequenza nelle AEFIs correlabili è la iperpiressia, riportato in 82/82 casi (reporting rate: 3,82/100 dosi somministrate): si tratta di un evento atteso dopo la vaccinazione anti-MPRV, chiaramente descritto nel foglietto illustrativo del vaccino tra gli

eventi avversi comuni (frequenza compresa tra 1/100 e 1/10 dosi somministrate). Pertanto, anche se l'incidenza dell'evento risulta essere più elevata rispetto a quanto risulta dai sistemi di sorveglianza passiva, questo dato non modifica in alcun modo, ed anzi certifica, la sicurezza del vaccino (confermando il dato degli studi pre-registrativi) ed il rapporto rischio/beneficio estremamente favorevole, in relazione alla natura e alla risoluzione dell'evento avverso in esame. Anche gli altri eventi avversi riportati nelle segnalazioni di AEFIs gravi correlabili alla vaccinazione (sintomi neurologici, sintomi gastrointestinali, esantema morbilliforme, linfoadenopatia e pianto inconsolabile) presentano tassi di incidenza attesi, del tutto assimilabili a quelli descritti nell'ultimo Rapporto Vaccini 2017 pubblicato dall'AIFA.

Il programma di sorveglianza attiva, inoltre, risponde ad uno specifico *commitment* ministeriale del 2012, che faceva seguito al documento pubblicato dal *Working Group Pediatrico* dell'AIFA nel 2011, in cui venivano riportati dati relativi ad **un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili** dopo somministrazione della prima dose di vaccino MPRV, rispetto alla somministrazione separata di vaccini MPR ed antivaricella, nei bambini tra 12 e 23 mesi di età sottolineando la necessità dell'implementazione di attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino tetravalente MPRV .

Nei 18 mesi di sorveglianza attiva sono stati notificati 4 episodi di convulsioni febbrili/clonie, con un *reporting rate* pari a 0,19/100 dosi somministrate, un dato in linea con altri studi dello stesso tipo presenti in letteratura (*Cocchio et al, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2015 – Klopfer et al, Vaccine, 2014*). D'altra parte, in questi studi non è presente la valutazione del nesso di causalità mediante l'utilizzo dell'algoritmo standardizzato del *causality assessment*, per cui non è possibile definire il numero di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione anti-MPRV.

Tra i 4 episodi di convulsioni/clonie notificati la valutazione del nesso di causalità ha dimostrato che in un solo caso (*reporting rate*: 0,05/100 dosi somministrate) è stata confermata l'associazione fra vaccinazione ed evento descritto. D'altra parte, si è trattato di un episodio riferito dalla madre del bambino e caratterizzato da clonie in corso di iperpiressia con discinesia e movimenti involontari della testa, che si è risolto spontaneamente e non ha reso necessaria l'ospedalizzazione del vaccinato.

Inoltre, in un altro caso dei 4 segnalati il nesso di causalità tra la vaccinazione e l'episodio convulsivo in corso di iperpiressia, riferito dai genitori nell'ottavo giorno successivo alla vaccinazione, è stato giudicato come **indeterminato**. Infatti esistevano due fattori confondenti costituiti dall'anamnesi patologica remota positiva per episodio convulsivo in assenza del *trigger* vaccino ed esame obiettivo al momento dell'ingresso in ospedale positivo per iperemia faringea da probabile infezione in corso.

Pertanto, alla luce dei dati presentati, la scelta della Regione Puglia di mantenere l'offerta attiva della vaccinazione anti-MPRV anche per la prima dose appare giustificata, considerando che tale modello ha sicuramente contribuito al mantenimento delle coperture vaccinali e non ha pregiudicato la sicurezza dei prodotti somministrati.

Alcuni studi presenti in letteratura hanno evidenziato che il vaccino anti-MPRV è l'unico per il quale è stata confermata la plausibilità biologica (1-4 casi/100000 dosi) con l'evento avverso grave di trombocitopenia (petecchie, ecchimosi) in un intervallo temporale di 1-6 settimane dopo la vaccinazione (*Mantadakis et al, The Journal of Paediatrics, 2010*). D'altra parte, nell'ambito del programma di sorveglianza attiva non sono stati registrati eventi avversi di trombocitopenia correlabili alla vaccinazione anti-MPRV.

Lo studio ha infine contribuito in maniera determinante al miglioramento della performance del sistema regionale di vaccinovigilanza; infatti, prima dell'avvio della sorveglianza attiva, il *reporting rate* di AEFI in Puglia risultava pari a $2,3 \times 100.000$ dosi, inferiore rispetto alla media italiana pari a $7,9 \times 100.000$ dosi (*Report AIFA 2016*). Nel 2017, primo anno di avvio dello studio, il *reporting rate* regionale si è portato a valori di $12,8 \times 100.000$ dosi, superando per la prima volta il dato medio nazionale pari a $11,1 \times 100.000$ dosi (*Report AIFA 2017*).

Pertanto, la sorveglianza avviata ha pienamente conseguito sia gli obiettivi di valutazione di *safety* del prodotto anti-MPRV sia gli obiettivi generali di miglioramento della performance di sistema.