



## **Bollettino ufficiale della Regione Puglia n. 118 del 09/07/2010**

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 25 giugno 2010, n. 1502

Approvazione dello studio di farmacovigilanza “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV”.

Assente l'Assessore alle Politiche della Salute, prof. Tommaso Fiore, sulla base dell'istruttoria espletata dal Ufficio “Politiche del Farmaco” e confermata dal Dirigente del Servizio P.A.T.P. riferisce quanto segue l'Ass.Godelli:

La recente disponibilità di vaccini per la prevenzione degli esiti delle infezioni da HPV 16 e 18, associati a livello mondiale al 70% dei tumori della cervice, apre la strada ad una possibile prevenzione primaria di questo tumore, da affiancare alla prevenzione secondaria mediante Pap-test basata sulla precoce identificazione e trattamento delle lesioni precancerose.

In Italia sono attualmente disponibili due diversi prodotti, entrambi autorizzati dall'EMEA (Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD; Cervarix®, GSK), e l'offerta gratuita della vaccinazione alle ragazze nel 11°-12° anno di vita è stata individuata come strategia vaccinale.

I due vaccini sono inseriti in fascia H-RR. La fascia H, cioè il regime di gratuità nelle strutture del Servizio Sanitario Nazionale, è limitata alle undicenni-dodicenni, mentre per le ragazze e donne fino a 26 anni i vaccini sono disponibili in farmacia, su prescrizione medica.

Dati i costi elevati di questi prodotti, alcune regioni ne prevedono la disponibilità nelle ASL al prezzo “ex factory”, per le ragazze oltre il dodicesimo anno di età (co-payment).

Come per tutti i vaccini, anche per l'HPV la sorveglianza delle reazioni avverse costituisce un cardine della valutazione dei programmi vaccinali.

Il monitoraggio attivo della vaccinazione anti-HPV è, inoltre, previsto tra i temi dell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 ottobre 2007, sui progetti di farmacovigilanza condotti dalle Regioni con il finanziamento dell'AIFA.

Il tema riveste una valenza nazionale ed è quindi opportuno che questi progetti vengano armonizzati seguendo delle linee di indirizzo comuni, da condurre in modo integrato tra i servizi di prevenzione e farmacovigilanza.

**OBIETTIVI** Obiettivi generali: condurre una sorveglianza attiva sulla popolazione di donne di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV.

Obiettivi specifici:

1. Sorveglianza degli eventi avversi comuni: la sorveglianza degli eventi avversi comuni, attraverso i dati raccolti durante la somministrazione del vaccino, ha l'obiettivo di ottenere informazioni utili per la comunicazione agli operatori sanitari ed al pubblico. Questi dati potranno essere utilizzati anche per stimare l'impatto degli eventi comuni sull'adesione al completamento del ciclo vaccinale.

2. Sorveglianza degli eventi avversi rari: visto che la frequenza attesa di questi eventi è minore di 1/1.000, una loro sorveglianza attiva tramite intervista telefonica delle vaccinate appare difficilmente attuabile. L'OMS tuttavia raccomanda di stimare la frequenza in assenza di vaccinazione di alcuni eventi di salute che interessano tipicamente le giovani donne, e la cui insorgenza potrebbe essere attribuita alla vaccinazione. In questo studio particolare attenzione verrà posta sulle malattie autoimmuni. Attraverso la stima di una linea di base delle patologie autoimmuni nella popolazione non vaccinata, sarà possibile stimare la frequenza attesa di tali eventi nelle donne di età 9-26 anni e confrontarla con quella osservata nella popolazione in studio. Tale frequenza sarà calcolata recuperando tutti gli eventi d'interesse relativi alla popolazione delle donne vaccinate attraverso record linkage con gli archivi dei ricoveri ospedalieri e di mortalità.

## METODI

Organizzazione dello studio: lo studio sarà coordinato a livello nazionale dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità. Il comitato operativo sarà composto da ricercatori e tecnici dei reparti di Farmacoepidemiologia, Epidemiologia delle Malattie infettive, Salute della donna e dell'età evolutiva e dell'Ufficio di Statistica.

La Regione Puglia è stata inclusa nello studio in quanto è una delle regioni in cui è possibile la registrazione dei dati di vaccinazione e di follow-up secondo il formato elettronico standard, individuato dal CNESPS, e la trasmissione dei dati via web.

La regione ha manifestato, con nota del 19 giugno 2009, a firma del Dirigente del Servizio PATP-Assessorato alle Politiche alle Salute, l'intenzione di partecipare allo studio individuando quale referente la Prof.ssa Rosa Prato, docente di seconda fascia di Igiene generale ed applicata coordinatore della sezione di Igiene del Dipartimento di Scienze mediche e del lavoro dell'Università degli Studi di Foggia, che coordinerà e organizzerà la raccolta dei dati nelle ASL della nostra regione.

Vaccini in studio: Gardasil®, Merck (papilloma virus umano tipi 6, 11, 16, 18) e Cervarix®, GSK (papilloma virus umani tipi 16, 18).

Popolazione di riferimento: costituita dalla coorte di adolescenti per le quali è prevista l'offerta vaccinale anti-HPV attiva e gratuita (11-12 anni) e dalle donne di età 9-26 anni che effettuano la vaccinazione presso una struttura della ASL.

Popolazione in studio: saranno incluse nello studio tutte le donne che si presenteranno presso una ASL per la somministrazione della vaccinazione anti-HPV e che acconsentiranno a partecipare allo studio.

Eventi in studio: eventi avversi comuni; eventi avversi rari; eventi avversi gravi; qualsiasi tipo di ricovero (day-hospital); decesso; gravidanze.

Durata dello studio: luglio 2010 - giugno 2011.

Rilevazione dei dati di vaccinazione e degli eventi avversi comuni: per ogni donna, tramite moduli standardizzati predisposti appositamente per lo studio, verranno raccolte le seguenti informazioni:

- all'atto dell'arruolamento (somministrazione della prima dose di vaccino) i dati anagrafici saranno riportati nel modulo "Scheda clinica individuale" (Allegato 1); nello stesso modulo, per ogni dose di vaccino (scheda vaccinale: 0-1-6 mesi o 0-2-6 mesi, in base al tipo di vaccino), verranno riportati i dati relativi alla vaccinazione effettuata (tipo di vaccino somministrato, lotto, scadenza, data e sede di somministrazione);
- prima della somministrazione di ogni dose di vaccino verrà compilata una "Scheda anamnestica pre-vaccinale" (Allegato 2), al fine di individuare le condizioni che possono costituire controindicazioni,

precauzioni o avvertenze alla somministrazione del vaccino e raccogliere altre informazioni aggiuntive utili (ad esempio la somministrazione di altri vaccini nello stesso periodo di tempo);

- dopo la somministrazione di ogni dose di vaccino, ad ogni donna verrà consegnato il “Diario del vaccinato”, un modulo per la rilevazione degli eventi avversi insorti nei 14 giorni successivi alla vaccinazione (Allegato 3). Le donne riconsegneranno il diario per la rilevazione degli eventi avversi dopo la prima e dopo la seconda dose in occasione della seduta vaccinale successiva (somministrazione della seconda e terza dose, rispettivamente). Per quanto riguarda la rilevazione degli eventi avversi dopo la terza dose, la donna sarà contattata telefonicamente dal personale della ASL per la compilazione telefonica del diario. In caso di interruzione del ciclo vaccinale, il personale della ASL, quindici giorni dopo il mancato appuntamento, contatterà la donna per la compilazione telefonica del diario e la sollecitazione al completamento del ciclo vaccinale.

Sarà predisposta una piattaforma web dedicata, protetta sotto il profilo della riservatezza nell'accesso, nella quale sarà possibile registrare i dati dello studio. Ogni regione, in base alla sua organizzazione, provvederà a fornire i dati a questa piattaforma.

Rilevazione degli eventi avversi rari: attraverso una procedura di record-linkage (tramite il codice fiscale) con le SDO e gli archivi di mortalità sarà possibile rintracciare gli eventi di ricovero e di decesso relativi alle patologie di interesse. Attraverso la procedura di record-linkage con gli archivi di prescrizione farmaceutica sarà possibile ricostruire la storia prescrittiva individuale per stimare la prevalenza d'uso dei farmaci nel periodo successivo la vaccinazione.

Attraverso l'analisi delle SDO e degli archivi di mortalità degli anni precedenti l'autorizzazione dei vaccini anti-HPV, sarà calcolato il numero di eventi attesi, ovvero la linea di base delle patologie autoimmuni e dei decessi considerati nelle donne con età 9-26 anni in Italia.

Analisi dei dati: ogni ASL dovrà provvedere all'inserimento dei dati di tutte le donne vaccinate e incluse nello studio in una piattaforma web dedicata.

Sarà calcolata la frequenza degli eventi avversi comuni per tipologia di vaccino e per caratteristiche demografiche delle vaccinate.

Il numero di eventi rari osservati per ogni vaccino, sia a livello regionale che nel complesso delle regioni partecipanti allo studio, sarà confrontato con un valore soglia. Conoscendo il numero di dosi somministrate e l'incidenza di base degli eventi avversi (incidenza attesa), l'associazione tra l'evento e la vaccinazione viene modellizzata per mezzo di una distribuzione di Poisson, che permette di individuare la soglia del numero di eventi osservati oltre la quale è possibile rifiutare statisticamente l'ipotesi di indipendenza tra la vaccinazione e l'evento avverso.

Il trattamento dei dati (controllo di qualità e analisi) sarà effettuato presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità.

Segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza: tutti gli eventi avversi rilevati durante lo studio dovranno seguire la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini.

Si rende necessario approvare lo studio di “Vigilanza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV”, come in premessa esplicito, confermando come referente dello studio la prof.ssa Rosa Prato, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro-facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Foggia, che assicurerà il coordinamento con le ASL e con il CNESPS che coordinerà e organizzerà la raccolta dei dati nelle ASL della nostra regione.

Pertanto, al fine di provvedere al finanziamento dello studio in parola, si ritiene opportuno inserirlo tra i progetti di farmacovigilanza condotti dalle Regioni con il finanziamento dell'AIFA, come previsto nell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 ottobre 2007, in quanto trattasi di progetto di vigilanza che riveste una valenza regionale ed è quindi opportuno che questi progetti vengano

armonizzati seguendo delle linee di indirizzo comuni, da condurre in modo integrato tra i servizi di prevenzione e farmacovigilanza.

#### Tipologia del finanziamento

il finanziamento complessivo per l'espletamento dello studio sarà di euro 150.000,00 e sarà ripartito nel seguente modo:

#### COPERTURA FINANZIARIA

La presente deliberazione comporta una spesa complessiva di euro 150.000,00 riveniente sul capitolo 751085, residui anno 2009, bilancio di previsione anno 2010. Al relativo provvedimento di liquidazione provvederà il Dirigente del Servizio ATP con atto dirigenziale.

Il Dirigente del Servizio

Dr. Fulvio Longo

L'Assessore relatore, sulla base delle risultanze istruttorie propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale, di specifica competenza della Giunta Regionale, così come definito dall'art. 4, comma 4 della L.R. 7/97.

#### LA GIUNTA

Udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore;

Vista la sottoscrizione posta in calce al presente schema di provvedimento dal funzionario istruttore, confermata dalla PO competente e dal Dirigente del Servizio;

A voti unanimi espressi nei modi di legge;

#### DELIBERA

- di approvare quanto indicato in narrativa e che qui si intende integralmente riportato;
- di approvare lo studio "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV" come esposto in narrativa;
- di inserire il citato studio tra i progetti di farmacovigilanza condotti dalle Regioni con il finanziamento dell'AIFA, come previsto nell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 ottobre 2007;
- conseguentemente di approvare le "Scheda clinica individuale" (Allegato 1) e la "Scheda anamnestica pre-vaccinale" (Allegato 2), il Diario del vaccinato (Allegato 3) allegate al presente provvedimento di cui formano parte integrale e sostanziale;
- di individuare come coordinatore dello studio la prof.ssa Rosa Prato, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro Università di Foggia, che coordinerà e organizzerà la raccolta dei dati nelle ASL della nostra regione;
- di deliberare che il finanziamento totale di euro 150.000,00 sarà ripartito nel seguente modo:

- di autorizzare il Dirigente del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione all'adozione degli atti consequenziali scaturenti dal presente provvedimento;
- di provvedere alla notifica del presente provvedimento a cura del Servizio P.A.T.P.alle AA.SS.LL. regionali e all'Università degli Studi di Foggia - Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro.
- di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP ai sensi della normativa vigente.

Il Segretario della Giunta Il Presidente della Giunta  
Dott.Romano Donno Dott.Nichi Vendola