

SVEVA YOUNG
STUDIO SULLA VALUTAZIONE DEGLI EVENTI DOPO
VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ETÀ PEDIATRICA
STAGIONE 2012-2013

PROTOCOLLO DI STUDIO

Stefania Spila Alegiani, Caterina Rizzo, Roberto Raschetti, Stefania Salmaso

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità

Maggio 2012

RAZIONALE DELLO STUDIO E CONTESTO

La vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica viene fortemente raccomandata, tutti gli anni nei bambini appartenenti a categorie di rischio ben definite. Nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale, l'utilizzo di vaccini anti-influenzali in età pediatrica non viene monitorato in modo sistematico per l'insorgenza di eventi avversi (es. febbre, convulsioni), né esistono valutazioni pre-registrazione che studino sistematicamente la frequenza di eventi avversi su soggetti appartenenti ai gruppi target dell'offerta vaccinale (Tabella 1).

Inoltre, i vaccini disponibili sul mercato sono stati per molto tempo considerati equivalenti e la reattogenicità non è stata indagata in modo comparativo.

Pertanto AIFA, durante la stagione 2011/12, in seguito alla segnalazione di un'aumentata frequenza di episodi febbrili in bambini immunizzati contro l'influenza stagionale con uno specifico vaccino, ha deciso di supportare una raccolta sistematica di dati sulla reattogenicità della somministrazione di vaccino anti-influenzale stagionale.

Pertanto, durante la campagna vaccinale 2011/12 è stato condotto uno studio pilota, *"Studio pilota sulla valutazione degli eventi comuni dopo vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, 2011-2012"* (in allegato), in alcune ASL di 3 regioni italiane (Campania, Emilia-Romagna, Liguria), per valutare la fattibilità di uno studio osservazionale a livello nazionale sulla reattogenicità dei vaccini antinfluenzali in uso in età pediatrica (6 mesi – 60 mesi).

Lo studio è stato coordinato dal Reparto di Farmacoepidemiologia del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS) in collaborazione con il Reparto di Malattie Infettive del CNESPS dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità in data 30 novembre 2011.

Sono stati arruolati tutti i bambini di età compresa fra 6 mesi e 60 mesi che si sono presentati per eseguire la vaccinazione antinfluenzale da novembre 2011 a gennaio 2012. Al momento della vaccinazione sono state raccolte le informazioni generali riguardanti il bambino; una breve anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio; e le modalità di somministrazione del vaccino. Successivamente è stato consegnato un diario al genitore dove riportare i sintomi eventualmente comparsi dopo la vaccinazione.

Sono stati arruolati nello studio pilota 115 bambini di età compresa tra 6 e 77 mesi (media=35 mesi), 51 femmine e 64 maschi. In totale sono state somministrate 160 dosi di vaccino antinfluenzale: 67 hanno ricevuto solo la I dose, 45 due dosi mentre 3 presentavano informazioni solo sulla II dose.

L'esiguo numero di soggetti vaccinati, dovuto all'avvio dello studio a campagna di vaccinazione iniziata e in alcuni casi in fase conclusiva, non ha consentito di ottenere una numerosità campionaria sufficiente per effettuare analisi stratificate (per gruppo di età, per gruppo target o per tipo di vaccino) o per ottenere dati utili per la valutazione della reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali. Come inizialmente

pianificato i risultati ottenuti hanno solo voluto mettere in evidenza la fattibilità dello studio al livello Nazionale. Infatti, l'esperienza maturata durante questa stagione ha permesso di mettere a punto sia la piattaforma web che il Protocollo operativo dello studio evidenziando le criticità ed i punti di forza.

Nella prossima campagna vaccinale (2012/13) è previsto il coinvolgimento di più regioni per permettere l'arruolamento di un numero di soggetti sufficienti ad ottenere stime statisticamente significative.

Tabella . Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata nell'età pediatrica.

Categoria	Dettaglio
2 Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da:	<ul style="list-style-type: none">a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO)b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisitec) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti)d) malattie renali con insufficienza renalee) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatief) tumorig) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIVh) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinalii) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgicij) patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)
3 Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.	
7 Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.	

OBIETTIVI

Condurre una sorveglianza per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso nei bambini di età 6 mesi – 60 mesi durante la campagna vaccinale 2012/13.

METODI

Organizzazione dello studio: lo studio sarà coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (Tabella 2). Sarà costituito un Gruppo di Coordinamento composto da ricercatori e tecnici dei reparti di Farmacoepidemiologia e Epidemiologia delle Malattie infettive del CNESPS, dell'Aifa e dai referenti delle Asl delle Regioni che hanno partecipato alla fase pilota dello studio (Regione Liguria, Emilia Romagna e Campania).

Tabella 2. Composizione del Gruppo di Coordinamento e del Comitato Operativo dello studio.

Gruppo di Coordinamento dello studio
- Stefania Spila Alegiani (tel. 06 49904249, stefania.spila@iss.it)
- Caterina Rizzo (Tel. 06 49904277, caterina.rizzo@iss.it)
- Roberto Raschetti (tel. 06 49904242, roberto.raschetti@iss.it)
- Stefania Salmaso (tel. 06 49904010, stefania.salmaso@iss.it)
Comitato Operativo dello studio
- Stefania Spila Alegiani, Christian Napoli, Roberto Raschetti, Caterina Rizzo, Paola Ruggeri, Stefania Salmaso (CNESPS, Istituto Superiore di Sanità)
- Patrizia Felicetti, Carmela Santuccio (AIFA)
- Valter Turello, Daniela Gallo (Asl 3 Genovese)
- Giorgio Zoppi, Cecilia Trucchi (Asl 4 Chiavarese)
- Rita Ricci, Carmen Bazzani (Asl Bologna)
- Anna Luisa Caiazza (Asl Salerno)

Setting: lo studio sarà condotto nei servizi di vaccinazione delle ASL e presso gli studi dei pediatri di libera scelta (di seguito nominati "Centri") delle Regioni che aderiranno alla partecipazione allo studio.

Disegno dello studio: prospettico, con arruolamento durante la campagna di vaccinazione 2012/13.

Vaccini in studio: verrà incluso qualsiasi vaccino anti-influenzale somministrato alla popolazione in studio nei Centri in studio.

Popolazione in studio: in ogni Centro partecipante saranno arruolati tutti i bambini di età compresa fra 6 e 60 mesi che si presenteranno per eseguire la vaccinazione antinfluenzale.

Selezione dei soggetti: non ci sono criteri di eleggibilità oltre all'età e ai Centri partecipanti.

Sarà richiesto il consenso informato al genitore del bambino (Appendice 1) per la partecipazione alla sorveglianza e per permettere di richiamare la famiglia dopo la vaccinazione.

Eventi in studio: per la definizione degli eventi avversi ai vaccini saranno utilizzati i criteri internazionalmente accettati (*Immunization safety surveillance: guidelines for*

managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization WPRO/EPI/99.01. Geneva: World Health Organization; 1999).

Saranno, pertanto, classificati come eventi avversi lievi tutti i casi che riportano uno dei seguenti eventi: reazioni locali (dolore, rigonfiamento ed arrossamento nel punto di inoculo del vaccino); reazioni sistemiche (febbre >38°C, irritabilità, pianto persistente, perdita dell'appetito, dolori muscolari diffusi). Mentre saranno classificati come eventi avversi severi tutti i casi che riportano uno dei seguenti eventi: convulsioni (sia febbrili che non); cianosi generalizzata; apnea; episodio di ipotonia-iporesponsività; collasso (con perdita di coscienza) o sincope; encefalite o encefalopatia; altra manifestazione neurologica (epilessia, paresi, parestesie, paralisi flaccida, deficit dei nervi cranici); manifestazione di ipersensibilità immediata che ha richiesto un intervento farmacologico (shock anafilattico, anafilassi, angioedema, dispnea, broncospasmo, asma); sindrome di Guillain Barrè; trombocitopenia; anemia emolitica autoimmune; vasculite; sepsi o altra malattia batterica invasiva, decesso. Vengono considerati come eventi avversi severi tutti i ricoveri (anche in day-hospital) o tutti gli accessi al pronto soccorso.

Follow-up eventi severi: in caso di insorgenza di eventi avversi severi, sarà effettuato un follow-up telefonico, entro 60 giorni dalla data di insorgenza, per monitorare il decorso dell'evento.

Durata dello studio: maggio 2012 – aprile 2013

Strumenti: saranno utilizzati gli strumenti standardizzati di raccolta dei dati e la piattaforma web che sono stati testati nella fase pilota del progetto. Le schede di raccolta dati sono suddivise in: Scheda-Informazioni generali; Scheda-Somministrazione del vaccino; Scheda-Diario Vaccinale. Sarà predisposta una piattaforma web dedicata allo studio, protetta sotto il profilo della riservatezza nell'accesso, nella quale sarà possibile registrare i dati dello studio.

Durante la fase pilota del progetto sono stati definite delle linee guida di comportamento per gli operatori sanitari addetti all'intervista e per i genitori che acconsentono all'inserimento diretto dei dati in piattaforma al fine di cercare di standardizzare il più possibile gli atteggiamenti degli operatori e dei genitori e limitare quindi eventuali distorsioni.

Potranno accedere alla piattaforma gli operatori dei Centri, il referente regionale o della Asl, i referenti del progetto, che riceveranno per e-mail le credenziali (Username e Password) per l'accesso; e i genitori dei bambini vaccinati, che acconsentiranno all'inserimento dei dati in internet, che riceveranno le credenziali (Username e Password) al momento della vaccinazione. Ogni Centro potrà accedere ai dati relativi al suo Centro; ogni Asl/Regione potrà accedere ai dati relativi ai centri vaccinali e ai pediatri di libera scelta afferenti nel suo territorio. Il gruppo di coordinamento avrà accesso alla piattaforma per il monitoraggio dello studio.

Rilevazione dei dati di vaccinazione e degli eventi avversi: lo studio verrà condotto in due fasi, la prima fase al momento della somministrazione del vaccino e la seconda fase dopo almeno tre giorni dalla somministrazione:

- all'atto dell'arruolamento (somministrazione del vaccino) il medico vaccinatore illustrerà e spiegherà il razionale dello studio al genitore, utilizzando anche del materiale informativo predisposto per lo studio e richiederà la partecipazione al genitore del bambino. Quindi verrà raccolto il Consenso Informato. Prima della somministrazione del vaccino saranno raccolte le informazioni generali riguardanti il bambino, una breve anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio che hanno portato alla vaccinazione antinfluenzale, e le modalità di somministrazione del vaccino (Scheda-Informazioni generali e Scheda-Somministrazione del vaccino). Sarà quindi consegnato il diario vaccinale (Scheda-Diario vaccinale) dove riportare i sintomi eventualmente comparsi a distanza entro le 72 ore dalla vaccinazione. Nel caso il genitore acconsentirà all'inserimento dei dati via internet, verranno consegnate le credenziali di accesso alla piattaforma.

- a distanza di almeno tre giorni dalla vaccinazione i genitori dei bambini vaccinati, che hanno ricevuto le credenziali di accesso alla piattaforma, potranno trasmettere i dati riportati nel diario sulla piattaforma web. Coloro che non compileranno il diario via web saranno invece contattati telefonicamente da un operatore del Centro per raccogliere le informazioni riportate nel diario.

Controlli di qualità e Monitoraggio dello studio: lo studio prevede l'adozione di modalità di controllo della completezza e qualità delle informazioni raccolte. Queste attività saranno effettuate sia a livello locale, dai Centri, che a livello centrale, dalle Asl, dalle Regioni e dal Gruppo di Coordinamento

- Il referente del centro dovrà compilare giornalmente o settimanalmente nella piattaforma una tabella di sintesi con il numero di bambini vaccinati, il numero di bambini ai quali è stato proposto lo studio e il numero di bambini inclusi nello studio. E' importante specificare, se nota, la ragione del rifiuto a partecipare allo studio. Nella piattaforma sarà presente una funzione che permetterà di monitorare e controllare la tempistica della somministrazione della eventuale 2° dose; dell'inserimento dei diari vaccinali da parte dei genitori che hanno accesso alla piattaforma (con un segnale di "alert" nel caso di un intervallo di tempo troppo lungo dalla vaccinazione); delle telefonate da effettuare ai genitori per la raccolta del diario vaccinale.

- I referenti delle Asl, delle Regioni e il Gruppo di Coordinamento avranno accesso ai dati inseriti nella piattaforma per monitorare l'andamento dello studio.

- Per monitorare l'eventuale segnalazione di eventi severi, ogni volta che nella piattaforma verrà inserito un "evento severo" sarà previsto l'invio di una mail di "alert" al referente del Centro, al referente regionale e al Gruppo di Coordinamento.

Analisi dei dati: 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. Ogni Centro partecipante dovrà provvedere all'inserimento dei dati di tutte i bambini vaccinati e inclusi nello studio nella piattaforma web dedicata.

Il numero di eventi, con particolare riguardo agli eventi avversi severi, osservati nei tre giorni successivi la vaccinazione, 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 di tali eventi (incidenza attesa), l'associazione tra l'evento e la vaccinazione verrà modellizzata per mezzo di una distribuzione di Poisson, che permetterà 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.

Sarà calcolata inoltre la frequenza degli eventi per tipologia di vaccino e per caratteristiche demografiche e categorie di rischio dei vaccinati.

L'analisi statistica sarà condotta utilizzando il software SPSS (versione 20.0).

Segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza: tutti le sospette reazioni avverse rilevate durante lo studio dovranno seguire la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini. È naturale però che durante un progetto di sorveglianza attiva si possa osservare un incremento di eventi da segnalare alla rete nazionale della farmacovigilanza (FV). Ci si aspetta quindi un incremento del carico di lavoro dei centri partecipanti al progetto. In accordo con l'Aifa e con la società che si occupa dello sviluppo e gestione della piattaforma, si dovrà valutare la possibilità di poter inviare "automaticamente" tutti gli eventi riferiti sui diari vaccinali (invio diretto attraverso la piattaforma web; oppure possibilità di stampare il pdf della scheda e inviarla via fax o mail alla FV).

Tempistica dello studio: Lo studio avrà durata di 12 mesi (maggio 2012 - aprile 2013). Il primo mese (**mese 0**) sarà un mese dedicato all'organizzazione dello studio: verrà richiesto il parere del Comitato Etico dell'Iss; saranno predisposte le schede di rilevazione di registrazione dei dati e le relative procedure operative standard (SOP). I **mesi 1-2** saranno dedicati all'identificazione e alla nomina dei referenti delle Regioni partecipanti e dei relativi Centri (Distretti vaccinali e studi di pediatri di libera scelta). Durante i **mesi 1-4** saranno apportate le modifiche, rispetto alla versione utilizzata per lo studio pilota, alla piattaforma web; predisposte le SOP per l'utilizzo della piattaforma sia da parte dei Centri che da parte dei genitori; e accreditati alla piattaforma gli utenti. Durante il **mese 4** sarà organizzata una riunione in Iss con tutti i partecipanti allo studio per l'avvio dello studio. Sia durante la riunione che nel mese successivo (**mese 5**), sarà inviato e distribuito ai Centri partecipanti tutto il materiale necessario per la conduzione dello studio. Se richiesto, saranno attuate anche attività formative degli operatori dei Centri. L'inclusione dei bambini, l'inserimento dei dati di vaccinazione e dei diari vaccinali in piattaforma, avverrà nel corso dei 4 mesi della campagna di vaccinazione 2012-2013 (**mesi 5-8**). Gli ultimi 3 mesi dello studio (**mesi 9-11**) saranno utilizzati per effettuare le analisi statistiche e per redigere la relazione finale dello studio. Durante il mese di aprile (**mese 11**) sarà organizzata una riunione in Iss per la conclusione dello studio (Tabella 3).

APPENDICE 1

MODULO DI CONSENSO INFORMATO
SvevaYoung 2012-2013

SVEVAYOUNG
STUDIO SULLA VALUTAZIONE DEGLI EVENTI DOPO VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ETÀ PEDIATRICA
STAGIONE 2012-2013

Codice Identificativo |_|_|_|_|_|_|_|_|

Consenso informato

Gentile Signora/e,

Il nostro Centro, insieme ad altri Centri italiani, sta partecipando ad un progetto, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, che ha l'obiettivo di migliorare le conoscenze sulla vaccinazione antinfluenzale stagionale nei bambini.

Il progetto che si svolgerà durante la stagione vaccinale in corso è promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rientra tra le iniziative periodicamente promosse dall'AIFA per la sorveglianza degli effetti dei vaccini registrati in ogni stagione.

A questo scopo desideriamo chiedere il Suo consenso per includere le informazioni riguardanti il Suo bambino nella raccolta dati che stiamo effettuando insieme all'Istituto Superiore di Sanità.

Al momento della vaccinazione Le sarà consegnato un diario, in cui potrà riportare gli eventuali eventi o sintomi che il Suo bambino presenta nelle ore successive la somministrazione del vaccino.

Le chiediamo la disponibilità ad inviare tramite internet le informazioni raccolte sul diario, utilizzando una piattaforma web dedicata al progetto protetta mediante credenziali di accesso che le saranno fornite dall'operatore della ASL. Qualora Lei non fosse disponibile a compilare il diario sulla piattaforma dedicata, potrà essere contattato telefonicamente da un nostro operatore che Le chiederà di leggere le informazioni che avrà raccolto sul diario.

I dati che riguardano il Suo bambino saranno raccolti dal nostro Centro ed identificati da un codice. Soltanto gli operatori del Centro e i soggetti autorizzati potranno, se necessario, collegare il codice al Suo nominativo. Questi dati, ad eccezione del nominativo del Suo bambino, saranno trasmessi all'Istituto Superiore di Sanità, il quale li tratterà esclusivamente in relazione all'obiettivo del Progetto.

Le informazioni raccolte saranno utilizzate in modo aggregato e rigorosamente anonimo (sotto forma di percentuali e grandi numeri, senza riferimenti a nomi o persone) in conformità alle Linee guida del Garante per la Privacy per i trattamenti di dati personali (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196).

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del Codice (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi direttamente al Centro (*indicare il nome di una persona fisica o di un ufficio responsabile e un recapito*) o, per il suo tramite, all'Istituto Superiore di Sanità.

I risultati di questo progetto potranno fornire indicazioni più precise ai medici e ai genitori sugli eventi in seguito a vaccinazione antinfluenzale per singolo vaccino utilizzato.

La ringraziamo per la collaborazione.

Io sottoscritto/a _____ nato/a il _____
Genitore del bambino/a _____

Dichiaro

- di accettare di rispondere alle domande relative alla indagine finalizzata a migliorare le conoscenze sulla vaccinazione antinfluenzale stagionale nei bambini;
- di inviare tramite internet le informazioni raccolte sul diario del bambino vaccinato, attraverso la piattaforma web dedicata allo studio;
- di accettare di essere contattato e di rispondere ad un'intervista telefonica nei giorni successivi la vaccinazione se non disponibile a compilare il diario sulla piattaforma dedicata;
- di essere stato/a adeguatamente informato/a circa gli scopi del progetto e le metodiche dello stesso;
- che il mio consenso è espressione di una libera decisione, non influenzata da promesse di denaro o di altri benefici, né da obblighi di gratitudine o di amicizia e/o di parentela nei confronti del medico responsabile;
- di acconsentire al trattamento dei dati necessari allo svolgimento del progetto
- di autorizzare sin d'ora l'utilizzo e la divulgazione, in forma anonima e per sole finalità scientifiche e amministrative e nell'osservanza delle vigenti norme sulla tutela della riservatezza, dei risultati .

Il medico intervistatore

Il genitore

Luogo e data _____