

Sicurezza dei vaccini pandemici (H1N1) 2009 *Pareri dell'EMA e del Consiglio Superiore di Sanità - Novembre 2009*

Quali sono i tempi necessari per la preparazione di un vaccino contro l'influenza pandemica?

Per potere disporre rapidamente di un vaccino in caso di pandemia, già da alcuni anni sono stati predisposti "modelli" di sviluppo del vaccino pandemico, sottoposti ad approvazione preventiva a livello europeo e/o internazionale (procedura centralizzata).

I modelli di sviluppo sono di 2 tipi: vaccini **mock-up** e **vaccini pre-pandemici**:

- I vaccini **mock-up** (mock up significa simulacro, modello dimostrativo) contengono un ceppo di virus influenzale scelto specificamente proprio perché la popolazione non vi è mai stata esposta. Sul vaccino mock-up vengono condotti studi di efficacia e sicurezza per verificare sia la risposta immunitaria che la possibile insorgenza di effetti collaterali. In caso di pandemia, l'OMS rende disponibile per la produzione del vaccino specifico il ceppo pandemico, che viene usato al posto di quello originale del vaccino mock-up. Dato che le aziende hanno già condotto studi di sicurezza ed efficacia sul vaccino mock-up, è possibile prevedere sia quale sarà la risposta delle persone vaccinate quando si usa il ceppo pandemico, sia la frequenza e il tipo dei possibili effetti collaterali. E' proprio lo studio effettuato sui vaccini mock-up che ha permesso di ridurre i tempi necessari (inclusi i passaggi per l'autorizzazione da parte delle Autorità Regolatorie) per la disponibilità del nuovo vaccino AH1N1.
- I vaccini **pre-pandemici** sono intesi per l'uso prima di una pandemia per proteggere nei confronti di un ceppo che si ritiene, con alta probabilità, in grado di provocare una futura pandemia. I vaccini pre-pandemici al momento disponibili contengono il ceppo AH5N1 (influenza aviaria), in quanto da alcuni anni gli esperti ritenevano tale ceppo in grado di provocare una pandemia nell'immediato futuro.

Per il vaccino pandemico AH1N1, la catena produttiva è stata attivata non appena l'OMS ha fornito i ceppi virali responsabili della pandemia (quindi, nella fase in cui la pandemia era già stata dichiarata, anche se ancora non si era estesa in maniera globale). Grazie all'esperienza con il vaccino **mock-up**, autorizzato dall'EMA già nel 2007, semplicemente cambiando il ceppo (metodica usata ogni anno per la produzione dei vaccini stagionali) è stato possibile ottenere il vaccino pandemico in soli 4 mesi, anziché i 6 mesi abitualmente necessari per la produzione ed immissione in commercio dei vaccini stagionali.

Perché alcuni vaccini pandemici contengono l'adiuvante ed altri no? I vaccini adiuvati sono un rischio per la salute?

Gli adiuvanti sono sostanze che potenziano la risposta immunitaria ai vaccini e possono renderli più efficaci. Gli adiuvanti sono stati utilizzati per molti anni nella preparazione di diversi vaccini.

I dati scientifici confermano la sicurezza degli adiuvanti utilizzati nella produzione dei vaccini pandemici antinfluenzali.

Alcuni vaccini per l'influenza stagionale sono prodotti specificamente per i soggetti di cui è nota la scarsa risposta immunitaria a causa di varie condizioni e che hanno quindi scarse difese immunitarie. Alcuni vaccini pandemici contengono un adiuvante per ridurre la quantità di antigene virale da utilizzare (un antigene è una sostanza in grado di stimolare la risposta immunitaria) e potere quindi avere da una parte risposte più efficienti, dall'altra produrre un maggiore numero di dosi di vaccino.

Sono i produttori a decidere quando un vaccino deve essere formulato con o senza l'adiuvante.

Gli adiuvanti utilizzati nei vaccini per l'influenza pandemica sono già stati autorizzati per l'utilizzo in altri vaccini (per esempio, vaccini contro l'epatite virale B, vaccini antinfluenzali stagionali o pandemici) la pandemica influenzale o per altro) ed hanno superato con successo studi clinici per la valutazione della loro sicurezza.

Cos'è lo squalene e perché viene usato come adiuvante nei vaccini?

Nel vaccino pandemico disponibile in Italia è stato usato come adiuvante la sostanza MF59, che è un'emulsione di squalene in acqua. Lo squalene è un grasso, precursore del colesterolo, sostanza naturale ben conosciuta, prodotta da tutti gli organismi superiori, inclusi gli esseri umani.

L'impiego di vaccino adiuvato con MF59 per l'influenza stagionale è stato autorizzato dall'Unione Europea sin dal 1997 e, da allora, ne sono state distribuite circa 45 milioni di dosi.

La solidità dei dati sulla sicurezza e l'efficacia di MF59 è confermata da ampi studi di farmacovigilanza, effettuati nell'arco temporale tra il 1997 e il 2006, periodo durante il quale oltre molti milioni di individui hanno ricevuto vaccinazioni anti-influenzali stagionali con formulazioni vaccinali che contenevano tale adiuvante.

Numerosi studi epidemiologici nonché rilevazioni post-marketing del sistema di Farmacovigilanza italiano che fa capo all'AIFA non hanno evidenziato differenze significative, per quanto riguarda le reazioni avverse, fra i vaccini antinfluenzali stagionali adiuvati con MF59 e quelli non adiuvati.

La vaccinazione antinfluenzale può causare malattie croniche?

I dati attuali indicano che i vaccini, sia per l'influenza stagionale, sia per quella pandemica che per qualunque altra influenza umana da nuovo virus, non inducono nei vaccinati alcuna malattia cronica né aggravano il decorso quando queste sono preesistenti alla vaccinazione.

E' necessaria un'attenta valutazione per chiarire se eventi avversi (*per evento avverso si intende un qualsiasi peggioramento dello stato di salute preesistente del soggetto vaccinato*) che si verificano dopo una vaccinazione per l'influenza umana, siano in realtà causati dalla vaccinazione antinfluenzale eseguita o siano dovuti ad una pura coincidenza temporale. Le campagne di vaccinazione pandemica (così come tutti i programmi di vaccinazione universale quali le vaccinazioni raccomandate o obbligatorie per l'infanzia) sono quindi accompagnate da programmi di farmacovigilanza.

La vaccinazione antinfluenzale può causare la sindrome di Guillain Barrè (GBS)?

La sindrome di Guillain Barrè (GBS) è una malattia acuta immunomediata del sistema nervoso periferico che si manifesta con estrema debolezza muscolare fino alla paresi/paralisi.

La maggior parte delle persone colpite dalla sindrome di Guillain Barrè guarisce completamente ma in alcuni soggetti questa debolezza muscolare può perdurare e diventare cronica. La sindrome di Guillain Barrè si può manifestare in seguito ad una vasta gamma di infezioni naturali da batteri (esempio più frequente il *Campylobacter*) e virus, inclusi i virus influenzali umani; ogni anno, in seguito alle epidemie stagionali di influenza, si verificano casi di sindrome di Guillain Barrè in persone che hanno contratto l'influenza.

La frequenza, con la quale questa malattia si presenta nei soggetti vaccinati, è solitamente la stessa che si osserva nei soggetti non vaccinati. Lo studio approfondito e l'analisi dei diversi dati sui vaccini antinfluenzali, hanno evidenziato una sola associazione causale con il vaccino del 1976 che conteneva un virus AH1N1 di derivazione suina. Non è stata dimostrata alcuna altra evidente associazione sia per ciò che concerne il vaccino dell'influenza stagionale che altri vaccini pandemici.

Come si può evitare la ripetizione delle complicazioni osservate nel 1976 negli Stati Uniti d'America (sindrome di Guillain Barrè)?

Durante la campagna effettuata negli Stati Uniti nel 1976 circa 10 persone ogni milione di vaccinati (0,00001%) manifestarono la sindrome di Guillain Barrè. Non è mai stata chiarita in maniera definitiva la ragione alla base dell'associazione tra questa malattia e quello specifico vaccino.

Non può essere escluso in maniera assoluta il potenziale per un rischio simile con altri vaccini; tuttavia, i vaccini per l'influenza pandemica sono prodotti seguendo standard definiti e controllati e sono inoltre molto simili ai più recenti e ben studiati vaccini che non hanno mostrato alcun collegamento con l'insorgenza della sindrome di Guillain Barrè.

Dopo l'autorizzazione all'impiego dei vaccini viene condotta una sorveglianza (sorveglianza post marketing) per monitorare il possibile manifestarsi di eventi avversi gravi. Il sistemi di monitoraggio per gli eventi avversi (farmacovigilanza) sono ormai da molti anni parte integrante delle strategie di vaccinazione e lo sono anche di quelle relative alla pandemia influenzale.

Come viene somministrato il vaccino antinfluenzale?

Alcuni vaccini antinfluenzali (sia pandemici che stagionali) contengono il virus inattivato (o ucciso). Questi vaccini vengono somministrati, per la gran parte dei soggetti, ovvero negli adulti e nei bambini al di sopra dei 9 anni, con un'iniezione nella parte superiore del braccio (muscolo deltoide), mentre nei lattanti e nei bambini più piccoli il sito di iniezione è la superficie antero-laterale della coscia.

Di altro genere è il vaccino preparato con i virus viventi (utilizzato negli Stati Uniti d'America ma non in Italia) che viene somministrato per mezzo di uno spray nasale.

Entrambi i tipi di vaccino proteggono contro l'influenza.

Quante dosi di vaccino sono necessarie?

In base ad un recente parere dell'EMA (l'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali) e del Gruppo Consultivo di Esperti sulle Vaccinazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (SAGE -Strategic Advisory Groups of Experts on Immunization), la somministrazione di una sola dose di vaccino pandemico per adulti e ragazzi al di sopra dei 10 anni di età è sufficiente per ottenere la protezione.

Il SAGE, a questo proposito, raccomanda l'opportunità di somministrare almeno una dose di vaccino al maggior numero possibile di bambini, se le Autorità nazionali hanno stabilito di includerli fin da subito nell'offerta vaccinale

Anche il Comitato per i Farmaci ad uso Umano (CHMP) dell'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali) ha espresso recentemente un parere in linea con questa posizione, con conseguente aggiornamento delle Schede tecniche (Summary of Product Characteristics) dei vaccini pandemici: in base a tale aggiornamento, una seconda dose di vaccino pandemico deve essere somministrata soltanto ai bambini di età compresa tra 6 mesi (si ricorda che al di sotto dei sei mesi il vaccino non è indicato) e 9 anni. Pertanto, sentiti i pareri dell'AIFA e del Consiglio Superiore di Sanità, l'Unità di Crisi del Ministero ha stabilito che in questa fase la somministrazione della seconda dose di vaccino pandemico vada effettuata solo nei bambini tra sei mesi e 9 anni, mentre tra 10 e 64 anni è sufficiente una sola dose di vaccino.

Il vaccino antinfluenzale pandemico può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini? Cosa dire riguardo al vaccino contro l'influenza stagionale?

Il vaccino inattivato dell'influenza può essere somministrato insieme ad altri vaccini iniettabili, a condizione però che i due vaccini vengano somministrati in siti di iniezione differenti.

Il vaccino dell'influenza stagionale e quello per influenza pandemica possono essere somministrati entrambi, contemporaneamente ovvero, nel caso in ciò non sia possibile, osservando un intervallo di 21 giorni (tre settimane) tra una somministrazione e l'altra.

Sia il vaccino per l'influenza stagionale che quello per l'influenza pandemica hanno un alto valore per la sanità pubblica.

Quanto tempo deve passare tra la vaccinazione pandemica e le altre vaccinazioni previste per i bambini in base al calendario vaccinale per l'infanzia?

Tra la somministrazione del vaccino pandemico e la somministrazione di altri vaccini, compresi quelli inclusi nel calendario di vaccinazione per l'infanzia, è opportuno fare trascorrere un periodo di 21 giorni (tre settimane).

Un intervallo di tre settimane è indicato anche per la somministrazione del vaccino antinfluenzale stagionale, nel caso in cui non sia possibile effettuare contemporaneamente (in una sede corporea diversa e con diversa siringa) i due vaccini; nel caso di vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica nella stessa persona, inoltre, è opportuno che venga utilizzato un vaccino stagionale non adiuvato, essendo quello pandemico adiuvato.

Come ricevere il vaccino per l'influenza pandemica?

Le persone individuate nelle Ordinanze dell'11 e del 30 settembre e del 20 ottobre come destinatarie dell'offerta del vaccino pandemico perché addette a servizi essenziali di pubblica utilità (in primo luogo gli operatori sanitari) o perché a maggior rischio di forme gravi e complicate di influenza in ragione delle loro condizioni di salute preesistenti possono rivolgersi ai Servizi di Vaccinazione delle ASL, solitamente presenti a livello di Dipartimento di Prevenzione o di Distretto

sanitario, ovvero, nel caso in cui le Regioni e le Province Autonome abbiano stabilito di organizzare la vaccinazione pandemica in questo modo, anche ai loro medici di medicina generale o pediatri di libera scelta.

Numerose Regioni hanno attivato Numeri Verdi per l'informazione del pubblico sia sulla pandemia che sulle modalità di prenotazione ed accesso alla vaccinazione pandemica.

I vaccini contro l'influenza pandemica proteggeranno anche dall'attacco di altri virus influenzali come ad esempio quello dell'influenza stagionale?

I vaccini per la pandemia influenzale non forniscono protezione nei confronti di altri virus influenzali, così come i vaccini per l'influenza stagionale non proteggono nei confronti del nuovo virus AH1N1. Considerato che il vaccino per l'influenza stagionale non contiene il ceppo pandemico, ne consegue che la popolazione (almeno i soggetti a rischio e quelli addetti a servizi essenziali) dovrebbe ricevere entrambe i vaccini. Non si esclude che in un futuro prossimo la situazione possa cambiare, con inclusione del nuovo ceppo pandemico nella composizione dei vaccini stagionali.

C'è il rischio di contrarre l'influenza dal vaccino stesso?

I vaccini inattivati contengono il virus ucciso o parti di questo (antigeni di superficie emoagglutinina e neuroaminidasi, subunità virali) che non possono causare alcuna malattia.

I vaccini a base di virus vivente (non usati in Italia) contengono l'elemento virale ma questo è stato attenuato per cui non è in grado di causare la malattia.

In entrambi i casi, la somministrazione del vaccino può causare lievi effetti collaterali con sintomatologia simil-influenzale (febbre, dolori muscolari o articolari) ma i sintomi associati talvolta alla vaccinazione sono generalmente molto meno marcati della "vera" influenza e di durata molto più breve.

Perché alcune persone vaccinate contraggono comunque l'influenza?

Alcune persone credono di aver contratto l'influenza in seguito alla vaccinazione o nonostante la vaccinazione; poiché i vaccini usati in Italia non contengono virus viventi ma solo virus uccisi o parti di queste, è impossibile che il vaccino possa provocare la malattia; d'altra parte, nessun vaccino, compreso quello dell'influenza stagionale e quello dell'influenza pandemica forniscono una protezione del 100% contro la malattia "bersaglio".

L'efficienza della risposta immunitaria e quindi della protezione è molto condizionata dalle condizioni di salute e dallo stato del sistema immunitario del ricevente: gli anziani e le persone con insufficiente risposta immunitaria possono rispondere in maniera non ottimale al vaccino o non rispondere affatto. Questo non vuol dire che il vaccino sia pericoloso per loro. Alla insufficiente risposta si può ovviare usando vaccini adiuvati (da molti anni usati per gli anziani al di sopra dei 65 anni).

Inoltre la risposta immunitaria ai vaccini, compresi quelli influenzali avviene solamente dopo circa 14 giorni dalla somministrazione. Le persone che si infettano poco prima (da 1 a 3 gg) o subito dopo la vaccinazione potrebbero comunque contrarre la malattia.

I soggetti vaccinati possono comunque contrarre sia l'influenza, causata da un ceppo virale diverso da quello contenuto nel vaccino.

Infine i soggetti vaccinati contro l'influenza possono ammalarsi in seguito all'infezione di altri virus respiratori comuni nella stagione fredda come i virus parainfluenzali o i coronavirus (virus del raffreddore) che provocano malattie molto simili all' influenza (ma che influenza non è).

In queste situazioni, una persona può credere che il vaccino non abbia sortito alcun effetto, quindi che non abbiano ricevuto un'adeguata protezione o addirittura che sia stato proprio il vaccino a causare la malattia in atto ma in entrambi i casi, le conclusioni sono sbagliate.