

FARMACORIFLESSIONI

# vaccino antinfluenzale

Luisella Grandori  
Referente prevenzione vaccinale ACP

# Dichiarazione conflitti di interesse

Dichiaro di non ricevere **alcun tipo di finanziamento o regalo**  
dalle industrie farmaceutiche  
e di attenermi alle regole di comportamento  
del gruppo italiano



[www.nograziepagoio.it](http://www.nograziepagoio.it)

di cosa parliamo quando diciamo *influenza*?

- influenza o sindrome influenzale?

# ClinicalEvidence

## Editorial

### Mistaken identity: seasonal influenza versus influenza-like illness

Readers of *Clinical Evidence* who are interested in influenza will have been struck by the disparity between policy recommendations and the clinical evidence of the performance of inactivated influenza vaccines.[1][2] For example, there are few RCTs assessing the effectiveness of inactivated vaccines in children and the elderly. Only five RCTs have been carried out in elderly people, of which only one was carried out in the past 2 decades using vaccines available today.[3] Although the evidence is more robust in healthy adults, and partly supports the use of vaccines, this is the population who are universally considered to need them least.[1][2]

*Clinical Evidence*, October 5th, 2009

**Figure 2.** Incidence of influenza-like illnesses (ILI) per 10,000 people (calculated from prospective studies), with breakdown by agent, based on information in pie studies.  
*BMJ, Clinical Evidence* October 5th, 2009

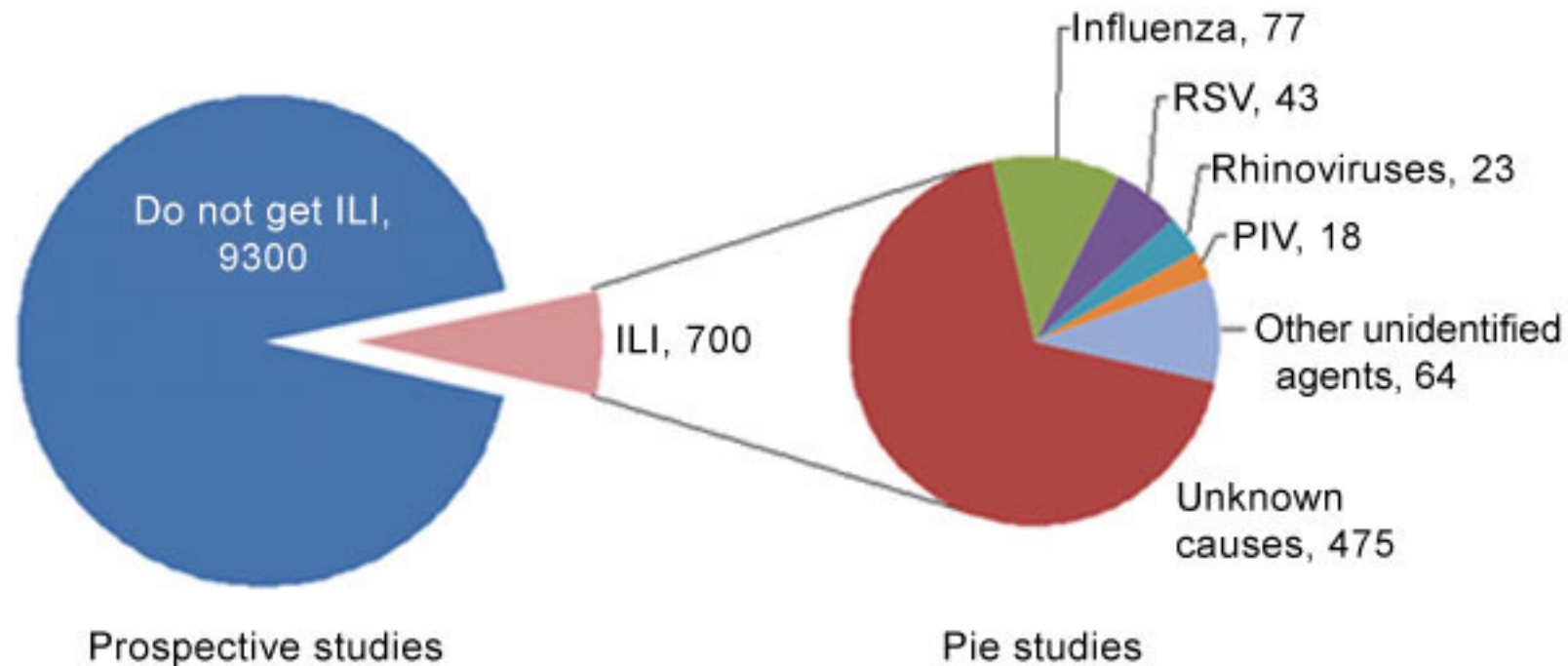


figura creata portando ipoteticamente a 10.000 il numero totale dei partecipanti come “controlli” a tutti gli studi analizzati

274 studi sul vaccino antinfluenzale pubblicati negli ultimi 10 anni che corrispondono a circa 4 milioni di osservazioni

# The Spanish flu through the *BMJ*'s eyes

Can the “Spanish flu” of 1918-9 teach us anything about future pandemics? **Tom Jefferson** and **Eliana Ferroni** investigated contemporary accounts in the *BMJ*

**T**he great Spanish influenza of 1918-9 is perhaps the best known of all pandemics. A vast number of books have been written on the topic, and “Spanish flu” still represents a rich topic of discussion and research.<sup>1</sup> Although many scientific questions posed at the time have been answered by nearly a century of subsequent discoveries, some puzzles remain—such as the reason for the high case fatality rate (>2.5% according to some estimates),<sup>2</sup> the high incidence in young adults,<sup>3</sup> and the role played by the first world war and its aftermath.<sup>4</sup> At the time, the aetiology was not known and the disease’s mode of transmission could only be hypothesised by careful observation. In addition the effects of preventive measures remained largely unevaluated. Most descriptions of the



Tin miners at Redruth mine, Cornwall

tante domande irrisolte sulla pandemia di allora e su quella di oggi

# vaccini contro virus influenzali anche pandemici

## tecnologie attuali

- tempi lunghi
- autorizzazione “veloce”
- efficacia?
- sicurezza?

## nuove tecnologie

- sicurezza?

esistono altri strumenti efficaci?

  
**BMJ****RESEARCH**

---

## Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review

Tom Jefferson, researcher,<sup>1</sup> Chris Del Mar, dean,<sup>2</sup> Liz Dooley, managing editor, Cochrane Acute Respiratory Infections Group,<sup>2</sup> Eliana Ferroni, researcher,<sup>1</sup> Lubna A Al-Ansary, Shaikh Abdullah S Bahamdan research chair,<sup>4</sup> Ghada A Bawazeer, researcher,<sup>5</sup> Mieke L van Driel, professor of general practice,<sup>2,3</sup> Ruth Foxlee, information specialist,<sup>6</sup> Alessandro Rivetti, information specialist<sup>7</sup>

*BMJ* 2009;339:b3675

Interventi non farmacologici (lavaggio delle mani!)  
altamente efficaci nel prevenire la diffusione di  
TUTTE le infezioni respiratorie



# vaccini contro l'influenza

## quale efficacia

- indurre produzione di anticorpi?
  - far diminuire il numero di casi?
  - proteggere dalle complicazioni e dalla morte?
- 
- l'immunogenicità è un esito surrogato
  - il correlato sierologico di protezione non è noto

# efficacia antinfluenzale nei bambini sani

revisione Cochrane, 4 febbraio 2008

## **Efficacia**

**59%** contro l'influenza accertata con esami di laboratorio

**36%** contro influenza diagnosticata clinicamente (ILI)

nei bambini **< 2 anni efficacia simile al placebo.**

## **Sicurezza**

Impossibile la metanalisi dei dati di sicurezza per variabilità disegno di studio e per la presentazione dei dati.

Solo uno studio sulla sicurezza nei bb < 2 anni

# di cosa abbiamo bisogno

clinical trials randomizzati su larga scala

- **vaccinati** vs **non vaccinati** durante diverse stagioni
- **vaccinazione** vs **altri interventi** durante un'epidemia di influenza

---

## Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review

T Jefferson, coordinator, C Di Pietrantonj, statistician, M G Debalini, researcher, A Rivetti, researcher, V Demicheli, director of health, Piemonte region

[BMJ 2009;338:b354](#)

### Risultati

La pubblicazione sulle riviste ad elevato impact factor e la diffusione (citazione) degli studi sull'efficacia dell'antinfluenzale è associata al finanziamento (totale o parziale) da parte dell'industria e non alla qualità o ampiezza del campione. Questi studi hanno quindi maggiore visibilità di quelli finanziati dai governi

Negli studi finanziati dai governi sono meno frequenti le conclusioni favorevoli all'efficacia dei vaccini

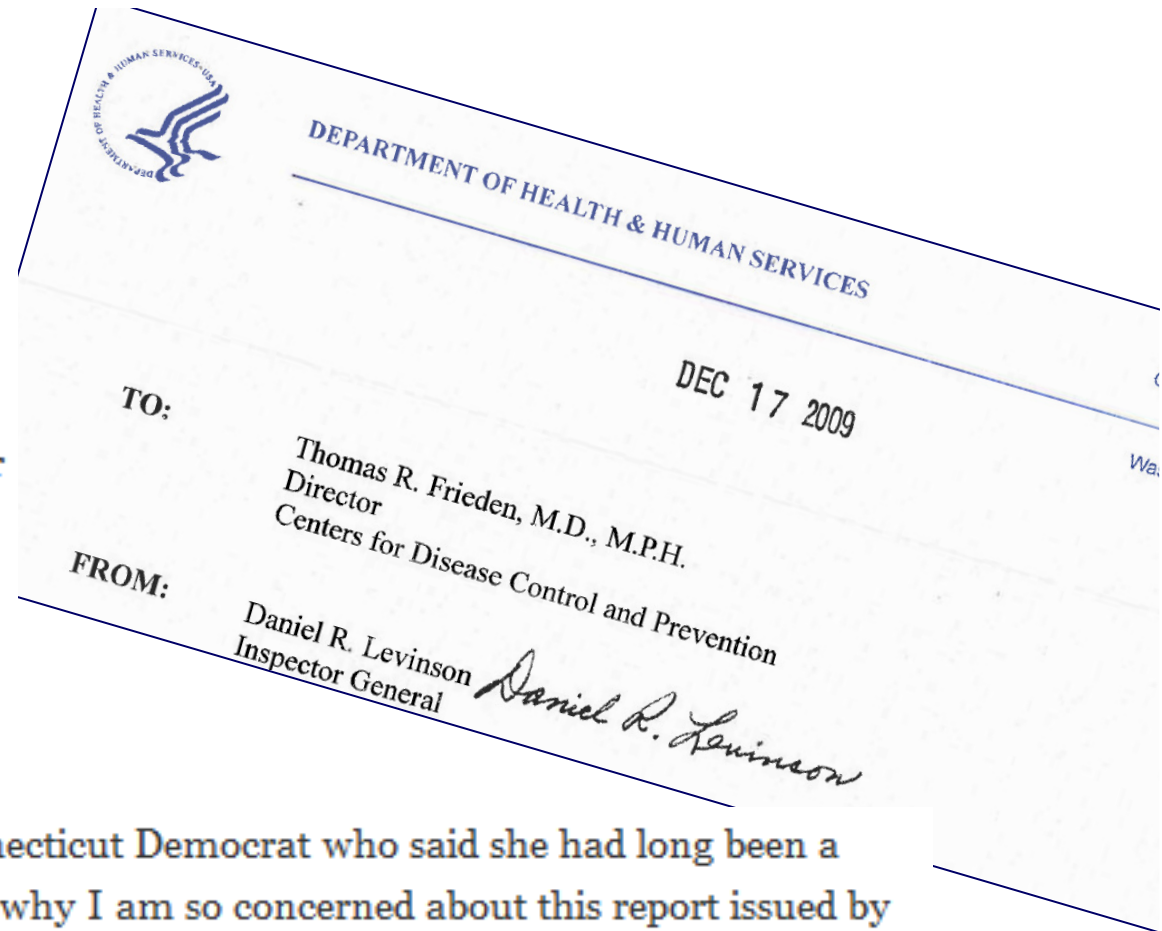
# The New York Times

## Advisers on Vaccines Often Have Conflicts, Report Says

By GARDINER HARRIS  
Published: December 17, 2009

Most of the experts who served on advisory panels in 2007 to evaluate vaccines for [flu](#) and [cervical cancer](#) had potential conflicts that were never resolved, the report said. Some were legally barred from considering the issues but did so anyway.

Representative Rosa DeLauro, a Connecticut Democrat who said she had long been a supporter of the C.D.C., said: "That is why I am so concerned about this report issued by the inspector general exposing serious ethics violations within the C.D.C. All members of the federal advisory committees, whose recommendations direct federal policy, should be without conflict of interest."



adiuvanti idro-oleosi  
(MF59, AS03, AS04, ...)

# MF59

le **decine di milioni di dosi** di vaccino con MF59 usate negli ultimi 30 anni a cui tutti fanno riferimento, riguardano la **popolazione anziana** il funzionamento del sistema immunitario della popolazione anziana non è paragonabile con quello di un bambino

lo **squalene** funziona come adiuvante **SOLO** sotto forma di emulsione idro-oleosa e per via parenterale

ampia revisione Novartis sulla sicurezza dell'MF59  
(Vaccine 2008; 26: 3209-3222)

“Tuttavia questi **dati clinici sono troppo limitati** per portare a conclusioni sull'indicazione all'uso nei bambini di Fluad [adiuvato con MF59 autorizzato per  $\geq 65$  anni], che richiederà una indagine clinica più estesa”.



# O' Hagan e De Gregorio, ricercatori Novartis

(*Drug Discovery Today* 2009; 14: 541-551)

“Sarà necessario **un ampio database** che includa l'analisi del potenziale **impatto dell'adiuvante (MF59) sulle malattie autoimmuni**”.

“Sebbene la sicurezza a breve termine sia ancora l'argomento principalmente responsabile della limitazione dello sviluppo degli adiuvanti, **la sicurezza intermedia e particolarmente quella a lungo termine** è effettivamente la maggiore sfida. Ovviamente queste non solo richiedono più tempo per manifestarsi, ma coprono anche un range di preoccupazioni teoriche per le quali il rischio reale è difficile da definire e quantificare”

## gli studi pubblicati sui vaccini con MF59 nei bambini sono insufficienti

studio di Vesikari e altri (*Ped Infect Dis* 2009; 28:563-571)

“Tuttavia **è necessario raccogliere più dati** sulla reattogenicità e sicurezza dei vaccini antinfluenzali adiuvati con MF59 nei bambini”

“In base a questi risultati, **occorrono ulteriori studi allargati** sui vaccini antinfluenzali adiuvati con MF59 nei bambini, compresi studi sull'efficacia”.

**130** bb, controlli con altro vaccino non placebo, finanziato da Novartis, 5 dei 7 autori sono personale Novartis

**studio successivo di Vesikari** (*Vaccine* 2009; 27: 6291-5)

**43** bb. Manca braccio di controllo con placebo. Durata 1 anno, 3 degli autori sono personale Novartis

# OMS

“l’esperienza con i vaccini contenenti squalene riguarda prevalentemente l’età anziana e se devono essere introdotti in altre età, raccomanda che sia predisposta un’accurata sorveglianza post-marketing per valutare qualsiasi evento avverso correlato al vaccino”.

(WER 2006; 81; 273-284)

“Poichè nella produzione di alcuni vaccini pandemici vengono usate nuove tecnologie che non sono state valutate estesamente in certi gruppi di popolazione, è molto importante implementare una sorveglianza post-marketing della più elevata qualità”.

(Pandemic briefing note of WHO, 13 July 2009)

- **in altre specie animali** adiuvanti idro-oleosi associati a insorgenza di malattie autoimmuni (es. artrite reumatoide nei topi)
- risultati non conclusivi e non trasferibili all'uomo

**ma**

indicano la **necessità di cautela** e di studi adeguati sull'uomo

- **servono ampi studi caso-controllo** con placebo ai controlli della durata di diversi anni

in situazioni di urgenza, applicando un **principio di precauzione**, si dovrebbero utilizzare **vaccini senza adiuvanti**

# FDA vs EMEA

- l'FDA ha autorizzato solo vaccini H1N1 senza adiuvanti e ha dichiarato che la somministrazione di vaccini con MF59 o AS03 sarà autorizzata solo in caso di emergenza<sup>1</sup>
- l'EMA ha autorizzato due vaccini H1N1 adiuvati (Focetria Novartis con MF59 e Pandemrix GSK con AS03) e ne ha raccomandato l'uso anche nei bambini e nelle donne gravide

<sup>1</sup>(FDA, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, July 23, 2009)

# resistenze dell'FDA verso gli adiuvanti

- secondo la Morgan Stanley Research Europe sono dovute a problemi di sicurezza e all'**ipotesi che questi possano indurre malattie autoimmuni**

(Morgan Stanley Research Europe. GlaxoSmithKline - Downgrading on anticipated lengthy Cervarix delay. May 27, 2008)

- Jesse L. Goodman (Direttore del Center for Biologics Evaluation and Research dell'FDA) solleva anche lui **problemi di sicurezza** (malattie autoimmuni?) degli adiuvanti idro-oleosi e segnala tra l'altro **“il numero molto limitato di studi con un adeguato numero di controlli, di follow-up attivi a lungo termine o nei bambini”**

(workshop dell'FDA e del National Institute of Health del dicembre 2008)

# le nuove frontiere

- vaccini allestiti con cellule neoplastiche (linee cellulari continue)
- rimangono dubbi sulla sicurezza<sup>1</sup>

la Svizzera ha autorizzato e usato Celtura (Novartis) contro H1N1 allestito con MDCK cells (Madin Darby Canine Kidney)

la Germania ha rifiutato di autorizzare un vaccino analogo (Optaflu) per motivi di cautela

<sup>1</sup> [www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/05/slides/5-4188S1\\_1.PPT](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/05/slides/5-4188S1_1.PPT)

“Raccomandare l’uso di vaccini adiuvati in bambini e donne gravide senza disporre di studi adeguati è stato un comportamento **IRRESPONSABILE** “

Wolfgang Wodarg, 26 gennaio 2010, Conferenza stampa Parlamento Europeo

[http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB\\_NewsManagerView.asp?ID=5209](http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB_NewsManagerView.asp?ID=5209)



# Gestione della pandemia: serve maggiore trasparenza?

26 gennaio 2010, domande all'OMS dal Parlamento Europeo



[http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB\\_NewsManagerView.asp?ID=5209](http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB_NewsManagerView.asp?ID=5209)

## Gestione della pandemia: serve maggiore trasparenza?



**Wolfgang Wodarg**, già Presidente della Commissione Sanità del Parlamento europeo, estensore della mozione firmata da altri 13 parlamentari europei

<http://assembly.coe.int/Documents/WorkingDocs/Doc09/eDOC12110.pdf>

26 gennaio 2010, Parlamento Europeo

## perchè è stata cambiata la definizione di pandemia?

I'OMS non risponde

Quale è stato il ruolo dell'industria del farmaco nelle decisioni?

Quale effetto possono avere avuto i conflitti di interesse degli esperti delle Commissioni OMS?

Perché la segretezza dei nomi dei 18 membri dell'Emergency Committee OMS?

Perché la segretezza dei contratti tra Governi e Industria per approvvigionarsi di vaccini antipandemici?

[http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB\\_NewsManagerView.asp?ID=5209](http://assembly.coe.int/ASP/NewsManager/EMB_NewsManagerView.asp?ID=5209)

# conclusioni

- approccio scientifico alla malattia semplicistico e parziale
  - criticità collegate ai vaccini
  - poca fiducia/attenzione per le altre misure preventive efficaci
  - abbassamento della soglia di allerta mondiale
  - un'allerta continua?
- 
- rapporti sempre più stretti tra interessi di mercato, ricercatori, esperti, decisori della salute pubblica, politici
  - la trasparenza (oggi molto lacunosa) basta?

cosa possiamo fare noi per cambiare tutto questo?