

# Influenza pandemica:

## è arrivato il vaccino

Sono disponibili i primi vaccini per l'influenza pandemica A(H1N1)2009: 3 autorizzati dall'EMEA e 4 dalla FDA. In Italia sarà disponibile un vaccino inattivato, adiuvato. Il Ministero ha raccomandato la vaccinazione per diverse categorie di popolazione, stabilendo un ordine di priorità. Rimangono tuttavia alcune perplessità, poiché i dati di efficacia e sicurezza disponibili sul vaccino sono limitati.

*The first vaccines against pandemic flu A(H1N1)2009 are now available: 3 have been authorised by EMEA and 4 by FDA. An inactivated and adjuvated vaccine will be available in Italy. Italian Health Authority has proposed a priority list of people to be vaccinated. Some perplexities still remain because only limited data on efficacy and safety of the vaccine are now available.*

### REDAZIONE DI DIALOGO SUI FARMACI

#### Una pandemia benigna

Ogni anno nel mondo si stima che dal 5 al 15% della popolazione si ammali di influenza stagionale. I casi gravi oscillano dai 3 ai 5 milioni e il numero di morti dai 250 ai 500 mila<sup>1</sup>.

Alla data del 18 ottobre, i morti causati da influenza pandemica A(H1N1)v sono stati 4.999<sup>2</sup>. Non è tuttavia possibile calcolare il tasso di mortalità attribuito a tale ceppo influenzale, poiché i dati a disposizione sono riferiti ai casi accertati in laboratorio (414.945<sup>2</sup>) e non a tutti quelli che effettivamente l'hanno contratta.

In USA, la prevalenza di influenza stagionale varia di anno in anno coinvolgendo dal 5 al 20% della popolazione, con un numero di morti/anno stimato di circa 36.000<sup>3</sup>. Da aprile ad oggi, sempre in USA, il numero di decessi causati dall'influenza pandemica A(H1N1)/2009 è stato di 833<sup>4</sup>. La mortalità per polmonite correlata all'influenza pandemica è all'interno del range stagionale (6,5%)<sup>5</sup>. **In Italia**, dove ogni anno si stima che per l'influenza stagionale ci siano dai 4.000 agli 8.000 decessi (tasso di mortalità di circa lo 0,4%)<sup>6</sup>, **al 14 ottobre risultano 2.807 casi confermati e 4 decessi di influenza pandemica**<sup>7</sup>.

La maggior parte dei soggetti che ha contratto l'influenza A(H1N1)v presenta una malattia lieve e auto-limitante, anche se, a differenza dell'influenza stagionale, con la pandemica è stato osservato un maggior ricorso al ricovero tra le fasce di età più giovani. I soggetti che sembrano presentare una maggiore gravità (mortalità inclusa) sono quelli con malattie croniche, le donne in gravidanza e i bambini piccoli<sup>8</sup>. Una recente pubblicazione ha ipotizzato che i soggetti vaccinati con vaccino trivalente per l'influenza stagionale abbiano una minor probabilità di sviluppare l'influenza pandemica<sup>9</sup>.

#### Chi vaccinare: le raccomandazioni

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali<sup>10</sup>, ha individuato le categorie di persone a cui offrire la vaccinazione antinfluenzale con il vaccino pandemico A(H1N1)v, **stabilendo un ordine di priorità**:

1. personale sanitario e socio-sanitario; personale delle forze armate e di pubblica sicurezza; personale che assicura i servizi pubblici essenziali (la lista di tali categorie è pubblicata nella Circolare ministeriale del 14 ottobre<sup>11</sup>); donatori di sangue periodici;
2. donne al secondo o al terzo trimestre di gravidanza; donne che hanno partorito da meno di 6 mesi o, in loro assenza, la persona che assiste il bambino in maniera continuativa;
3. portatori di almeno una condizione di rischio<sup>\*</sup>; soggetti fino a 24 mesi nati gravemente pretermine;
4. bambini di età superiore a 6 mesi che frequentano l'asilo nido; minori che vivono in comunità o istituzionalizzati;
5. persone di età compresa tra più di 6 mesi e 17 anni, non incluse nei precedenti punti;
6. persone tra i 18 e 27 anni, non incluse nei precedenti punti.

\* malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, cardiovascolare, diabete mellito e altre malattie metaboliche; gravi epatopatie e cirrosi epatiche; malattie renali; malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie; neoplasie; malattie congenite ed acquisite che comportino carente produzione di anticorpi; immunosoppressione; malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale; patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie, ad esempio malattie neuromuscolari; obesità con BMI >30 e gravi patologie concomitanti; condizione di familiare o di contatto stretto di soggetti ad alto rischio che, per controindicazioni temporanee o permanenti, non possono essere vaccinati<sup>12</sup>.

Il Ministero sottolinea che, **prima della vaccinazione, dovrà essere fornita una corretta informazione da parte degli operatori sanitari e dovrà essere acquisito il consenso informato per iscritto da parte degli interessati<sup>10,11</sup>, pratica non richiesta con i normali vaccini influenzali e per la cui introduzione non vengono forniti i motivi.** Il modello è disponibile in [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)<sup>11</sup>. L'informazione che accompagna il consenso informato è il foglio illustrativo, che in data 23.10, ha già subito due modifiche ([www.emea.europa.eu/influenza/home.htm](http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm)). Viene inoltre prospettata la possibilità di associare in contemporanea la somministrazione, in arti diversi, del vaccino stagionale e di quello pandemico. Il possibile effetto sommatorio delle reazioni avverse in risposta alla co-somministrazione di due vaccini adiuvati potrebbe essere evitato somministrando un solo vaccino adiuvato (il pandemico), unitamente ad un vaccino non adiuvato (lo stagionale)<sup>10</sup>.

### Alcune discrepanze

A livello internazionale, sono state emanate delle raccomandazioni dal *Center for Disease Control and Prevention*<sup>13</sup> (CDC) negli USA e dall'*OMS*<sup>14</sup>, mentre l'*European Center Disease Control and Prevention* (ECDC) ha solamente identificato le categorie a rischio<sup>8</sup>. **L'OMS suggerisce la vaccinazione più ampia possibile.** L'ordine di priorità dovrebbe essere identificato in base alle condizioni specifiche di ogni Stato. Vi è sostanziale accordo nell'escludere i soggetti dai 25 ai 65 anni, se non a rischio di complicazioni<sup>8,10,13</sup>.

**Le differenze più rilevanti tra le raccomanda-**

**zioni a livello italiano e quelle internazionali riguardano:**

- **personale socio-sanitario.** A livello internazionale<sup>13,14</sup> vengono inclusi tra i soggetti da vaccinare solo quelli che lavorano nell'ambito sanitario e non tutte le altre categorie previste dal Ministero. L'ECDC<sup>8</sup> afferma che "i lavoratori essenziali" sono un gruppo da vaccinare, tuttavia la loro definizione può variare da Paese a Paese;
- **donne in gravidanza.** OMS<sup>14</sup>, CDC<sup>13</sup> ed ECDC<sup>8</sup> consigliano la vaccinazione indipendentemente dal trimestre di gravidanza, mentre il Ministero la raccomanda solo nel secondo e terzo. Inoltre l'OMS consiglia, in gravidanza, l'uso di vaccini inattivati non adiuvati per i quali sono disponibili maggiori dati di sicurezza. Tuttavia nei Paesi in cui un vaccino non-adiuvato non è disponibile (come in Italia), i vaccini adiuvati possano essere utilizzati nelle donne in gravidanza<sup>14</sup>. Una recente revisione ha valutato efficacia e sicurezza della vaccinazione con un **vaccino stagionale inattivato e non adiuvato** in gravidanza, considerando che ci sono evidenze per sostenere la vaccinazione nel secondo e terzo trimestre. La vaccinazione va effettuata nelle donne nel primo trimestre, solo in caso di comorbidità, per i limitati dati di sicurezza a disposizione<sup>15</sup>. Il Dipartimento della Salute inglese propone per le donne gravide l'uso di vaccini senza thiomerosal<sup>15</sup>. Negli USA, attualmente non è autorizzato nessun vaccino adiuvato.
- **neonati, bambini e soggetti fino a 24 anni.** Sono osservabili alcune discrepanze tra le varie Istituzioni per tutte le fasce di età (**tabella 1**).

tabella 1

### RACCOMANDAZIONI SULLA VACCINAZIONE IN BAMBINI E ADOLESCENTI

Età	OMS	ECDC	CDC	Ministero (con ordine di priorità)
> 6 mesi	Soggetti con una condizione medica cronica grave	Sì	Sì	1° soggetti a rischio o nati gravemente pre-termine 2° che frequentano l'asilo o che vivono in comunità o istituzionalizzati 3° tutti
1-4 anni#	Sì	Sì	Sì	1° soggetti a rischio o nati gravemente pre-termine se <2 anni 2° che frequentano l'asilo o che vivono in comunità o istituzionalizzati 3° tutti
5-11 anni#	Sì	Sì	1° soggetti a rischio; 2° tutti	1° soggetti a rischio 2° che vivono in comunità o istituzionalizzati 3° tutti
12-18 anni	Sì	soggetti a rischio	1° soggetti a rischio; 2° tutti	1° soggetti a rischio 2° che vivono in comunità o istituzionalizzati 3° tutti
18-24 anni	Sì	soggetti a rischio	Sì (da vaccinare per ultimi)	1° soggetti a rischio 2° tutti

# L'OMS ribadisce che è incerta l'efficacia di questo approccio

tabella 2

**I VACCINI AUTORIZZATI DA EMEA\* E FDA\*\***

	<b>Composizione qualitativa ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v</b>	<b>Posologia (da RCP)</b>	<b>Fascia di popolazione studiata (per età)</b>	<b>Popolazione esclusa dagli studi</b>
<b>EMEA</b>	<b>FOCETRIA® (NOVARTIS) : 1 dose = 7,5 mcg/0,5 ml</b>			
	Antigene di superficie inattivato + adiuvante MF59C.1 (squalene, sorbitano, polisorbato 80)  • Siringa monodose - thiomersal free • Flaconcino multidose - thiomersal 50 mcg/dose	<b>bambini 6 mesi-8 anni, soggetti &gt;60:</b> 2 dosi a distanza di 3 settimane <b>bambini 9-17 anni, adulti:</b> 2 dosi, tuttavia un'unica dose potrebbe essere sufficiente <b>gravidanza:</b> l'uso in gravidanza può essere preso in considerazione se ritenuto necessario	<b>Mock-up (ceppo H5N1)</b> 6 mesi-17 anni 18-60 anni >60 anni <b>Ceppo H1N1</b> <b>18-60 anni</b>	<b>gravidanza</b>
	<b>PANDERMIX® (GLAXOSMITHKLINE): 1 dose = 3,75 mcg/0,5 ml</b>			
	Virus frazionato inattivato (virione split) + adiuvante AS03 (squalene, DL- $\alpha$ -tocoferolo, polisorbato 80)  • Flaconcino multidose - thiomersal 5 mcg/dose	<b>bambini 6 mesi-9 anni:</b> 2 dosi a distanza di 3 settimane da 0,25 ml <b>bambini 10-17 anni, adulti:</b> 1 dose potrebbe essere sufficiente. La seconda dose sarebbe preferibile <b>soggetti &gt;60 anni:</b> 2 dosi a distanza di 3 settimane da 0,5 ml <b>gravidanza:</b> l'uso in gravidanza può essere preso in considerazione se ritenuto necessario	<b>Mock-up (ceppo H5N1)</b> 18-60 anni 3-9 anni >60 anni <b>Ceppo H1N1</b> <b>18-60 anni</b>	<b>6 mesi-3 anni</b> <b>10-18 anni</b> <b>gravidanza</b>
	<b>CELVAPAN® (BAXTER): 1 dose = 7,5 mcg/0,5 ml</b>			
Virus intero inattivato  • Flaconcino multidose - thiomersal free	<b>adulti &gt;18 anni:</b> 2 dosi a distanza di 3 settimane da 0,5 ml <b>&lt;18 anni:</b> non sono disponibili dati nei bambini o negli adolescenti. Nei casi in cui la vaccinazione sia necessaria, l'esperienza con vaccini simili suggerisce un dosaggio in accordo alla dose negli adulti <b>gravidanza:</b> se ritenuto necessario, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali	<b>Mock-up (ceppo H5N1)</b> 18-59 anni >60 anni	<b>&lt;18 anni</b> <b>gravidanza</b>	
<b>FDA</b>	<b>INFLUENZA A(H1N1) 2009 MONOVALENT VACCINE – NOVARTIS: 1 dose = 15 mcg/0,5 ml</b>			
	Antigene di superficie inattivato  • Siringa monodose - thiomersal <1 mcg/dose • Flaconcino multidose - thiomersal 25 mcg/dose	<b>bambini 4-9 anni:</b> 2 dosi a distanza di 1 mese da 0,5 ml <b>bambini &gt;10 anni, adulti, anziani:</b> 1 dose unica da 0,5 ml <b>gravidanza:</b> solo se strettamente necessario	<b>Vaccino influenzale (H1N1+H3N2+B)</b> 6 mesi-4 anni 4-12 anni 18-64 anni >65 anni	<b>13-17 anni</b> <b>gravidanza</b>
	<b>INFLUENZA A(H1N1) 2009 MONOVALENT VACCINE - CSL LIMITED: 1 dose = 15 mcg/0,5 ml</b>			
	Virus inattivato  • Siringa monodose - thiomersal free • Flaconcino multidose - thiomersal 24,5 mcg/dose	<b>adulti &gt;18 anni:</b> 1 dose da 0,5 ml <b>gravidanza:</b> solo se strettamente necessario	<b>Vaccino influenzale (H1N1+H3N2+B)</b> 18-64 anni >65 anni <b>Ceppo H1N1</b> <b>18-64 anni</b>	<b>gravidanza</b>
	<b>INFLUENZA A(H1N1) 2009 MONOVALENT VACCINE - SANOFI PASTEUR: 1 dose = 15 mcg/0,5 ml</b>			
Virus inattivato  • Siringa monodose - thiomersal free • Flaconcino multidose - thiomersal 25 mcg/dose	<b>bambini 6 mesi - 9 anni:</b> 2 dosi a distanza di 1 mese da 0,25 ml <b>bambini &gt;10 anni, adulti:</b> 1 dose da 0,5 ml <b>gravidanza:</b> solo se strettamente necessario	<b>Vaccino influenzale (H1N1+H3N2+B)</b> 6 mesi-3 anni 18-60 anni >60 anni <b>Ceppo H1N1</b> <b>6 mesi-17 anni</b>	<b>gravidanza</b>	
<b>INFLUENZA A(H1N1) 2009 MONOVALENT VACCINE – MEDIMMUNE (VACCINO PER VIA INTRANASALE): 1 dose = 10 FFU/0,2 ml</b>				
Virus vivo attenuato  • Siringa monodose - thiomersal free	<b>bambini 2-9 anni:</b> 2 dosi a distanza di 1 mese da 0,2 ml <b>bambini &gt;10 anni-49 anni:</b> 1 dose da 0,2 ml <b>gravidanza:</b> solo se strettamente necessario	<b>Vaccino influenzale (H1N1+H3N2+B)</b> 1-6 anni 18-64 anni	<b>4-17 anni</b> <b>gravidanza</b>	

\*www.emea.europa.eu/influenza/vaccines/home.htm

\*\*www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181950.htm

## I vaccini pandemici disponibili

Sono stati autorizzati in Europa e negli USA **7 diversi vaccini per l'influenza pandemica A(H1N1)v**: 3 dall'EMA e 4 dalla FDA (**tabella 2**).

La procedura di **registrazione europea** dei vaccini pandemici è basata sul vaccino "mock-up"<sup>16</sup>. I vaccini mock-up sono dei vaccini "prototipo" preparati prima dell'attuale pandemia, utilizzando un ceppo virale (è stato usato principalmente un ceppo del virus H5N1 o virus dell'influenza aviaria) che potesse diventare responsabile di una pandemia futura. Una volta identificato il virus responsabile dell'attuale pandemia da parte dell'OMS (A/California/7/2009 (H1N1)v<sup>17</sup>), i produttori hanno sostituito il ceppo all'interno del preparato e hanno richiesto una modifica all'AIC che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA ha concesso in 5 giorni<sup>16</sup>. L'EMA sostiene che "decenni di esperienza con i vaccini contro l'influenza stagionale indicano che l'inserimento di un nuovo ceppo di un vaccino (da H5N1 a H1N1) non dovrebbe incidere in modo sostanziale sulla sicurezza e sul livello di protezione offerto"<sup>18</sup>.

Anche i vaccini per l'influenza A(H1N1)/2009, **autorizzati dalla FDA**, derivano da una sostituzione degli antigeni virali presenti nei vaccini influenzali stagionali (vaccini trivalenti con ceppi H1N1, H3N2 e B) con il ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v<sup>19</sup>. La modifica risulta quindi meno significativa.

**La maggior parte degli studi su efficacia e sicurezza di tutti questi vaccini è attualmente in corso e i dati saranno disponibili dopo la loro commercializzazione.**

## I dati attualmente disponibili

I dati disponibili sui vaccini pandemici sono molto limitati. Sono stati pubblicati i primi dati sull'immunogenicità e la sicurezza a breve termine di 3 vaccini pandemici con ceppo A/California/7/2009 (H1N1)v: 2 autorizzati dall'EMA (*Focetria*<sup>20</sup> di Novartis e *Pandemrix*<sup>21,22</sup> di GSK) e 1 dall'FDA (*Influenza A(H1N1) 2009 Monovalent Vaccine* di *CSL Limited*<sup>23</sup>). La popolazione trattata con tali vaccini (545 persone), aveva un'età compresa tra i 18 e i 60 anni. I risultati preliminari si basano sull'analisi dei dati di immunogenicità rilevati

attraverso il test di inibizione dell'emoagglutinazione dopo 21 giorni dalla somministrazione del vaccino (1 dose per il vaccino non adiuvato CLS Limited e per *Pandemrix*<sup>®</sup>, 2 dosi per *Focetria*<sup>®</sup>). Il confronto dei risultati è riportato nella **tabella 3**.

Le ditte GSK e Novartis (2 delle 3 ditte che hanno commercializzato il vaccino in Europa), si sono impegnate a svolgere studi post-marketing su circa 9.000 pazienti per ciascun vaccino<sup>24</sup>.

Sono inoltre stati comunicati dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) i dati preliminari su 70 bambini di uno studio che arruolerà in totale 650 bambini dai 6 mesi ai 17 anni con il vaccino inattivato non adiuvato della ditta Sanofi Pasteur<sup>25,26</sup>. È stata riportata un'alta risposta immunitaria dopo la somministrazione di 1 dose da 15 mcg di antigene, simile a quanto riscontrato in adulti sani, soprattutto nella popolazione dai 10 ai 17 anni. Una "forte" risposta immunitaria è stata riscontrata nel 76% del campione di bambini dai 10 ai 17 anni rispetto al 36% dei bambini dai 3 ai 9 anni e al 25% dei bambini dai 6 mesi a 3 anni. La ditta sta inoltre conducendo uno studio su 120 donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza<sup>27</sup>.

**I dati di sicurezza sui vaccini pandemici sono limitati.** Nei 2 studi pubblicati<sup>20,23</sup> le reazioni più frequentemente riportate sono state di tipo locale, principalmente dolore al sito d'inoculazione. Tra le reazioni avverse di tipo sistemico: mal di testa, mialgia, malessere e nausea. Non sono state riscontrate reazioni neurologiche. Complessivamente, l'incidenza di reazioni avverse risulta superiore con il vaccino adiuvato.

Un evento avverso per il quale è in corso da tempo un forte dibattito riguarda la sindrome di Guillain Barré (SGB) potenzialmente correlata sia a vari tipi d'infezioni batteriche e virali che ai vaccini. Tale sindrome è rara con un'incidenza stimata tra la popolazione generale di 1-2 casi ogni 100.000 persone<sup>28</sup>.

Nel 1976, negli USA, è stato riscontrato un aumento del rischio di tale sindrome di circa 1 caso in più ogni 100.000 persone vaccinate per l'influenza suina con un vaccino non adiuvato<sup>28</sup>. Per questo motivo e per il fatto che l'epidemia si era dimostrata meno pericolosa del previsto, il programma vaccinale era stato interrotto. Con il **vaccino antinfluenzale stagionale**, contenente l'adiuvante MF59, dal 1997 al 2006, si

tabella 3

## RISPOSTA IMMUNOLOGICA DOPO 1 DOSE DI VACCINO

End point di efficacia (test di inibizione dell'emoagglutinazione)	Pandemrix 5,25* mcg <sup>21,22</sup>	Focetria 7,5 mcg <sup>20</sup>		Influenza A(H1N1) 2009 Monovalent Vaccine CSL limited <sup>23</sup>
	1 dose (n=62)	1 dose (n=25)	2 dosi (n=75)**	1 dose (n=120)
Tasso di sieroprotezione	98,40%	80%	92-96%	96,70%
Tasso di sieroconversione	98,40%	76%	88-92%	70,80%

\* la dose disponibile è 3,75 mcg; \*\*le 2 dosi prevedevano tempi di somministrazione diversi: 2 assieme, dopo 7 gg e dopo 14 giorni.

sono verificati 9 casi di Guillain Barré con una prevalenza stimata di 0,03 casi su 100.000 vaccinati. Solo 6 di questi casi risultavano possibilmente correlati alla vaccinazione<sup>29</sup>.

Due pubblicazioni recenti hanno riportato un'incidenza maggiore di SGB dopo l'infezione influenzale rispetto a quella osservata dopo la somministrazione del vaccino influenzale, suggerendo quindi un ruolo protettivo del vaccino<sup>30-32</sup>.

### Il vaccino disponibile in Italia

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle politiche Sociali italiano ha acquistato finora solamente il vaccino adiuvato con MF59C.1 (Focetria® della ditta Novartis). Nella scheda tecnica è prevista la somministrazione di due dosi ad una distanza di almeno 21 giorni per i bambini fino a 8 anni. Negli adulti e nei ragazzi da 9 a 17 anni, secondo l'EMEA, un'unica dose potrebbe essere sufficiente. È disponibile sia in siringhe monodose, che non contengono thiomerosal, sia in flaconi multidose con thiomerosal.

La sua efficacia nell'influenza pandemica A(H1N1)2009 è stata dimostrata solo in uno studio pubblicato recentemente, condotto su 175 adulti (tabella 3).

**La popolazione pediatrica è stata studiata solamente con la formulazione "mock-up" con antigene H5N1, mentre efficacia e sicurezza sulle donne in gravidanza non sono mai state studiate (tabella 2).**

Tale vaccino contiene, oltre all'antigene di superficie inattivato, anche un adiuvante denominato MF59C.1, con squalene (in quantità predominante), polisorbitato 80 e sorbitano, con il quale si ottiene un'emulsione olio in acqua. L'adiuvante dovrebbe aumentare l'immunogenicità del vaccino<sup>29</sup> consentendo di utilizzare una dose minore di antigene virale; in questo modo la produzione di vaccino può essere aumentata. Fino ad oggi, nei vaccini stagionali adiuvati e non, il quantitativo di antigene era il medesimo (15 mcg), a differenza di quanto si propone adesso con il nuovo vaccino pandemico (7,5 mcg).

L'adiuvante MF59C.1 è già presente in **tre vaccini per l'influenza stagionale (Fluad®, Influpozzi adiuvato® e Adigrip®)**<sup>33</sup>, **indicati solo per l'immunizzazione attiva contro l'influenza negli anziani** (≥65 anni) specialmente in soggetti con un maggior rischio di complicazioni<sup>33</sup>.

Gli studi che hanno confrontato il vaccino stagionale adiuvato con MF59C.1 e quello non adiuvato, sia in adulti che in bambini, hanno riportato una maggior incidenza di reazioni avverse, seppur non gravi, con quello adiuvato<sup>29,34</sup>.

Il nuovo vaccino (Focetria®) invece, è stato autorizzato anche nei bambini >6 mesi e in donne in gravidanza (senza specifiche riguardo al trimestre). Gli studi che hanno confrontato il **vaccino stagionale adiuvato** con MF59C.1 e quello non adiuvato, sia in adulti che in bambini, hanno riportato una maggior incidenza di reazioni avverse, seppur non gravi, con quello adiuvato<sup>29,34</sup>.

Focetria® è controindicato in caso di una precedente reazione anafilattica ad uno qualsiasi dei costituenti del vaccino. Questi sono: proteine di uova, di pollo, ovalbumina, kanamicina e neomicina solfato, formaldeide e cetiltrimetilammonio bromuro.

### Il monitoraggio post-marketing

L'AIFA ha istituito un Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale, in considerazione delle raccomandazioni europee aggiornate per la predisposizione del Piano di Farmacovigilanza, quale parte integrante del Piano di gestione dei rischi (Risk Management Plan)<sup>35</sup>. Poiché non sarà possibile avere dati esaustivi di efficacia e sicurezza prima del loro utilizzo, le ditte devono avviare dei protocolli di monitoraggio per la sorveglianza dell'immunogenicità, dell'efficacia in condizioni reali d'uso e della sicurezza. **Per facilitare la segnalazione spontanea è stato predisposto dall'AIFA un modello di segnalazione ad hoc**<sup>36</sup>. L'operatore sanitario di servizio presso ASL, AO e IRCCS può richiedere l'accesso alla rete di Farmacovigilanza ed effettuare la segnalazione on-line che verrà valicata dal Responsabile di Farmacovigilanza. Gli altri operatori sanitari, invece, devono compilare, stampare e inviare la scheda cartacea<sup>35,36</sup>. Particolare attenzione deve essere rivolta alle reazioni avverse gravi o fatali, gravi e inattese e ad eventi avversi di particolare interesse<sup>31</sup> (neuriti, convulsioni, anafilassi, encefaliti, vasculiti, sindrome Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti e fallimenti vaccinali<sup>36</sup>). Nel sito saranno a disposizione le definizioni standard dei casi sopra menzionati, un report periodico, gli RCP e gli aggiornamenti su sicurezza ed efficacia in condizioni reali d'uso. **L'EMEA raccomanda anche di svolgere attività di monitoraggio dei soggetti immunocompromessi e delle donne in gravidanza vaccinate e la valutazione dell'efficacia in condizioni reali d'uso**<sup>35</sup>. Inoltre i *Periodic Safety Update Report* (PSUR) che le ditte produttrici devono presentare all'EMEA saranno mensili e non semestrali<sup>35</sup>. Le aziende dovranno effettuare studi di sicurezza prospettici di coorte almeno in un Paese dell'Unione Europea tra quelli in cui i vaccini pandemici saranno commercializzati, con l'obiettivo primario di indagare l'incidenza degli eventi avversi in differenti gruppi di età. Obiettivo secondario sarà raccogliere dati su qualsiasi evento avverso e in particolare sugli eventi gravi inattesi verificatesi durante lo studio<sup>35</sup>.

### Conclusioni

- La vaccinazione per l'influenza pandemica è raccomandata da OMS, CDC e l'ECDC. A livello nazionale, sono state definite le categorie a rischio che potranno essere vaccinate prioritariamente. Si osservano alcune discrepanze tra le raccomandazio-

ni, in particolare per i bambini e per le donne nel primo trimestre di gravidanza.

- Le informazioni su efficacia e sicurezza dei nuovi vaccini sono estremamente limitate e la loro efficacia nelle condizioni reali d'uso è sconosciuta. In particolare, sul vaccino adiuvato non è possibile sapere il contributo dell'adiuvante alla risposta immunologica né la sua sicurezza in bambini e gravide. Per queste categorie sarebbe ragionevole l'utilizzo di un vaccino non adiuvato, ancora non disponibile in Italia.
- Il Piano Nazionale di Farmacovigilanza avviato per questa occasione dall'AIFA potrà fornire ulteriori dati sulla sicurezza, finché non saranno disponibili i risultati degli studi in corso.

## Bibliografia

1. WHO April 2009. Influenza (seasonal). Fact Sheet n. 211. [www.who.int/](http://www.who.int/) (accesso del 13.10.2009).
2. Pandemic (H1N1) 2009 - update 71 (23 ottobre). [www.who.int/](http://www.who.int/) (accesso del 13.10.2009).
3. CDC. Seasonal Influenza: The Disease. [www.cdc.gov/flu/](http://www.cdc.gov/flu/) (accesso del 13.10.2009).
4. Regional Update. Pandemic (H1N1) 2009. (published on October 9, 2009) <http://new.paho.org/> (accesso del 13.10.2009).
5. CDC Fluview. 2008-2009 Influenza season. Week 39 ending october 3, 2009. [www.cdc.gov/flu/](http://www.cdc.gov/flu/) (accesso del 12.10.2009).
6. Almanacco della Scienza. Quindicinale a cura dell'Ufficio Stampa del Cnr. 20 ottobre 2009. Nuova influenza: la mortalità è quella stagionale. [www.almanacco.cnr.it/articoli.asp?ID\\_rubrica=2&nome\\_file=01\\_14\\_2009](http://www.almanacco.cnr.it/articoli.asp?ID_rubrica=2&nome_file=01_14_2009) (accesso del 20.10.2009).
7. Rapporto sull'influenza A(H1N1) in Italia al 14 ottobre 2009. [www.ministerosalute.it/](http://www.ministerosalute.it/) (accesso del 20.10.2009).
8. ECDC Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic August 2009. [www.ecdc.europa.eu/](http://www.ecdc.europa.eu/) (accesso del 6.10.2009).
9. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009; 339: b3928.
10. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza 30 settembre 2009. [www.ministerosalute.it/](http://www.ministerosalute.it/) (accesso del 6.10.2009).
11. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Individuazione dei servizi pubblici essenziali e delle prestazioni indispensabili rilevanti ai fini della vaccinazione del relativo personale consenso informato. Circolare 14 ottobre 2009. [www.normativasanitaaria.it/](http://www.normativasanitaaria.it/) (accesso del 16.10.2009).
12. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell'influenza pandemica A(H1N1). G.U. n. 223 del 25.09.2009.
13. CDC Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. [www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/) (accesso del 6.10.2009).
14. WHO Weekly Epidemiological Record: Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation (SAGE) - report of the extraordinary meeting on the influenza A(H1N1) 2009 pandemic. 2009 July; 30: 301-308. [www.who.int/](http://www.who.int/) (accesso del 6.10.2009).
15. Mark TK et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 44-52.
16. Authorization procedure. [www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/) (accesso del 6.10.2009).
17. Candidate pandemic H1N1 vaccine viruses and vaccine potency reagents. WHO 7 July 2009. [www.who.int/](http://www.who.int/) (accesso del 6.10.2009).
18. Press release. European Medicines Agency review of pandemic vaccines underway. 24 July 2009. [www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/).
19. FDA. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent. [www.fda.gov/](http://www.fda.gov/) (accesso del 6.10.2009).
20. Clark TW et al. Trial of influenza (H1N1) 2009 monovalent MF95-Adjuvanted vaccine – preliminary report. *N Engl J Med* 2009; 361: 0.1056/NEJMoa0907650.
21. Pandermix®. European Public Assessment Report EPAR-EMEA. [www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/) (accesso del 6.10.2009).
22. Pandermix®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
23. Greenberg ME et al. Response after one dose of a monovalent influenza A(H1N1) 2009 vaccine – preliminary report. *N End J Med* 2009; 361: 10.1056/NEJMoa0907413.
24. EU's CHMP endorses H1N1 vaccines by Novartis and GSK Scrip 25 September 2009.
25. Early Results: In Children, 2009 H1N1 Influenza Vaccine Works Like Seasonal Flu Vaccine. September 21, 2009 [www.nih.gov/](http://www.nih.gov/) (accesso del 6.10.2009).
26. NIAID to Begin Trials of Candidate H1N1 Vaccines in Children. August 18, 2009 [www3.niaid.nih.gov/](http://www3.niaid.nih.gov/) (accesso del 6.10.2009).
27. Sanofi-Pasteur's pandemic Flu vaccine tested in US pregnant women. SCRIP 15 September 2009.
28. General Questions and Answer on guillain-Barrè syndrome. CDC. [www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/) (accesso del 6.10.2009).
29. Schultze V et al. Safety of MF59TM adjuvant. *Vaccine* 2008; 26: 3209-22.
30. Price LC. *BMJ* 2009; 339: b3577.
31. Stowe J et al. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382-8.
32. Tam CC. *PLoS One* 2007; 2: e344
33. Fluvad®, Inflopozzi adiuvato® e Adigrip®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
34. Frey S et al. *Vaccine* 2003; 21: 4234-7.
35. Piano nazionale di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e degli antivirali in corso di pandemia influenzale. [www.agenziafarmaco.it/](http://www.agenziafarmaco.it/) (accesso del 6.10.2009).
36. Influenza A (H1N1). I vaccini, gli antivirali e la farmacovigilanza. [www.agenziafarmaco.it/](http://www.agenziafarmaco.it/) (accesso del 15.10.2009).