

## **INFLUENZA. PERCHÉ I VACCINI SONO SICURI**

Tutti i vaccini ricadono nella categoria dei farmaci immunobiologici e quindi, secondo quanto stabilito dalle normative sia europee che nazionali, perché possano essere commercializzati, devono sottostare a controlli sia da parte dell'azienda che li produce sia da parte dei laboratori di riferimento delle Autorità Regolatorie dei vari Paesi europei (procedura di Batch release).

Pertanto anche i vaccini antinfluenzali, sono soggetti ad un controllo sia analitico che documentale di ciascun lotto di prodotto che viene immesso sul mercato prima del suo utilizzo.

L'Italia, proprio per garantire la massima attenzione al problema ha scelto da tantissimi anni di effettuare questo controllo lotto per lotto prima della immissione del prodotto sul mercato.

In Italia ogni anno vengono commercializzati 10 prodotti di vaccino antiinfluenzale, dei quali mediamente 50 lotti sono rilasciati da laboratori di altri paesi UE. Il Laboratorio Italiano di Controllo ogni anno mediamente controlla e rilascia circa 60 lotti di vaccino antinfluenzale, destinati sia al mercato Italiano che a quello Europeo. Sui circa 50 lotti importati da altri paesi UE e immessi sul mercato, il Laboratorio Italiano effettua una verifica su alcuni lotti a campione (nel 2014 sono stati campionati 8 lotti presenti sul mercato).

### **LA RETE EUROPEA DEI LABORATORI PER IL CONTROLLO DEI FARMACI**

A controllare i vaccini in Italia è il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei farmaci Immunobiologici dell'ISS, che opera in qualità di OMCL (Official Medicines Control Laboratory) italiano per quanto riguarda i vaccini, compresi quelli antiinfluenzali e che rappresenta l'Italia nella Rete Europea dei laboratori per il Controllo dei Medicinali (OMCL Network).

Gli esperti del Centro, secondo quanto previsto dalla normativa dell'European Directorate for the Quality of Medicines valutano, nell'ambito della effettuazione del Batch Release la documentazione di produzione e controllo di ciascun lotto inviata dalla ditta nella quale sono dettagliati sinteticamente ma esaustivamente i principali passaggi critici del processo produttivo che va dalla produzione delle semenze virali di partenza fino all'immissione del prodotto nelle fiale (infiamento). Tale documentazione contiene inoltre tutti i test analitici eseguiti dal produttore e i relativi risultati sia sul principio attivo che sul materiale prima dell'infiamento fino al prodotto finito.

Tutti i test devono essere conformi a quanto stabilito sia nell'autorizzazione all'immissione in commercio che dalla relativa monografia della Farmacopea Europea.

Il controllo effettuato dall'ISS rappresenta solo l'ultimo di una serie di atti volti a garantire che il prodotto in questione sia della qualità, sicurezza ed efficacia desiderata che di per sé è garantita, in primis, oltre che da appositi studi di sicurezza e di efficacia, da una serie di condizioni richieste alle aziende dalle normative europee alle quali la Ditta produttrice si deve attenere.

## **COSA RICHIEDONO LE NORMATIVE**

- ✓ Il vaccino deve essere prodotto in accordo con il processo di produzione autorizzato da parte dell'autorità regolatoria, sia a livello nazionale che europeo (se un prodotto è commercializzato anche nel resto d'Europa). In tale fase, l'Azienda deve presentare una documentazione esaustiva di qualità, sicurezza ed efficacia secondo le normative vigenti. In particolare, come per tutti i farmaci, deve essere predisposto un foglietto illustrativo che tenga conto degli eventuali effetti avversi gravi che si siano presentati nel corso degli studi clinici, e delle relative controindicazioni alla somministrazione del vaccino stesso in determinati casi.
- ✓ Il processo di produzione deve essere effettuato in una officina farmaceutica che operi secondo le norme di Buona Pratica di Fabbricazione dei medicinali (definite per legge in ambito europeo e valide per tutte le officine farmaceutiche a livello europeo. Tale conformità viene regolarmente accertata mediante ispezione effettuata periodicamente da parte dell'autorità regolatoria del paese di produzione.
- ✓ Le officine farmaceutiche devono controllare i lotti di vaccino prodotti nei propri laboratori. E' responsabilità assoluta della persona qualificata di una data officina farmaceutica rilasciare esclusivamente i lotti di vaccino risultati conformi per tutti i parametri previsti dalla autorizzazione alla immissione in commercio.

## **I CONTROLLI DELL'ISS**

L'Istituto Superiore di Sanità, attraverso il suo OMCL , a maggiore garanzia del prodotto, ripete su tutti i lotti di prodotto finito di un vaccino antinfluenzale (cioè sulle siringhe che vengono ad esempio poi acquistate presso le farmacie o distribuite presso gli ospedali ) per i quali effettua la procedura di Batch Release, alcuni dei test analitici già eseguiti dalla ditta, per verificare la conformità alle specifiche di alcuni parametri considerati critici quali:

- ✓ Il contenuto di antigene Emagglutinina (HA) di ciascuno dei 3 ceppi virali presenti nel vaccino per confermare che sia sufficiente a garantire l'immunogenicità del lotto di vaccino antinfluenzale
- ✓ l'aspetto visivo conforme e privo di particolati visibili.
- ✓ il contenuto di endotossine batteriche per confermare che sia tale da non rappresentare un rischio di possibile reazione febbrile nel soggetto una volta effettuato il trattamento.

Quando uno o più dei 3 ceppi cambia rispetto alla composizione dell'anno precedente, sui primi 5 lotti di principio attivo di ciascuno dei ceppi nuovi viene effettuato inoltre un saggio di purezza, per verificare che il principio attivo che sarà poi usato per la formulazione contenga principalmente le proteine desiderate (HA e NA).

La procedura descritta sopra può essere effettuata anche da un altro OMCL differente dall'ISS, appartenente alla rete di laboratori Europei menzionata sopra. La scelta del laboratorio da utilizzare è lasciata alla ditta produttrice. Un lotto, esaminato con le medesime regole e procedure da un altro OMCL, per legge europea non può essere controllato nuovamente dall'ISS prima di essere immesso sul mercato italiano.

L'ISS tuttavia, al fine di valutare comunque la qualità di tutti prodotti circolanti sul mercato italiano, indipendentemente da chi abbia effettuato la procedura di Batch Release, effettua, su mandato dell'AIFA e tramite i NAS, campionamenti periodici di vaccino antinfluenzale da farmacie, ospedali e distributori. Su tali campioni vengono effettuate una serie di analisi volte a confermare su tutti i prodotti il rispetto delle specifiche evidenziate come critiche nell'ambito delle linee guida esistenti.

Da almeno 10 anni nessuno dei lotti di vaccino inviato al controllo di Batch Release o saggiato nell'ambito della sorveglianza post-marketing in ISS è mai stato trovato fuori dei valori delle specifiche approvate.