

**INFORMARE & COMUNICARE**  
per produrre buona salute:  
cultura e strumenti utili



Pisa 20 aprile 2018

Polo Didattico Carmignani  
Aula Magna  
Piazza dei Cavalieri

# **La vaccinologia, una nuova disciplina medica. Conoscere i vaccini per comunicare meglio. Il caso degli esavalenti**

**Paolo Bonanni**

**Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Firenze**



# La Vaccinologia: scienza multi-disciplinare

- Il termine vaccinologia è stato coniato nel 1975 dal celebre biologo americano Jonas Salk (1914-1995), che nel 1953 fu il primo a realizzare il vaccino antipoliomielitico
- Questo neologismo, rapidamente diffusosi, sanciva la comparsa nel corso del XX sec. di una scienza razionale e sistematica che, superando l'empirismo del passato, esplorava metodicamente ogni aspetto della risposta vaccinica integrando tutte le questioni che questa poneva
- Mentre la vaccinazione è definita come l'introduzione nell'organismo di sostanze destinate a provocare una reazione di difesa, il termine vaccinologia designa una ricerca multidisciplinare che vede coinvolte simultaneamente numerose scienze biologiche (virologia, immunologia, genetica, epidemiologia) e sociali (antropologia, economia, etica); una tale diversità le permette di occupare un posto originale in campo scientifico.

# **Caratteri distintivi dei vaccini dai farmaci**

- **prodotti biologici**
- **somministrazione in soggetti sani (spesso neonati e bambini)**
- **scopo preventivo, non terapeutico**
- **agiscono sulla popolazione**
  - **modificano lo stato immunitario**
  - **riducono la circolazione dell'agente infettivo**
  - **modificano l'epidemiologia della malattia**

# Definizione delle priorità decisionali sui programmi vaccinali: quali fattori in gioco?

- **In passato**

- La malattia grave e la morte erano i fattori-chiave
- Pochi vaccini
- Nessuna analisi farmaco-economica (vantaggio della vaccinazione evidente)
- Preferenza per la vaccinazione in età infantile
- Alta accettazione da parte dei genitori
- Bassi costi

# **Definizione delle priorità decisionali sui programmi vaccinali: quali fattori in gioco?**

- **Oggi (dal 2000 in poi)**
  - **Molti nuovi vaccini disponibili o in sviluppo**
  - **Approccio di Evidence Based Prevention (EBP)**
  - **Genitori più preoccupati degli eventi avversi**
  - **Elevato contenuto tecnologico e costi più alti**

# Paragone della morbosità annuale nel 20° Secolo con la morbosità attuale: malattie prevenibili con vaccino - USA

MALATTIA	Morbosità annuale 20° secolo <sup>†</sup>	Casi notificati nel 2011 <sup>††</sup>	Diminuzione percentuale
Vaiolo	29,005	0	100%
Difterite	21,053	0	100%
Morbillo	530,217	212	> 99%
Parotite	162,344	370	> 99%
Pertosse	200,752	15,216	92%
Polio (paralitica)	16,316	0	100%
Rosolia	47,745	4	> 99%
Sindrome da Rosolia Congenita	152	0	100%
Tetano	580	9	98%
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	20,000	8*	> 99%

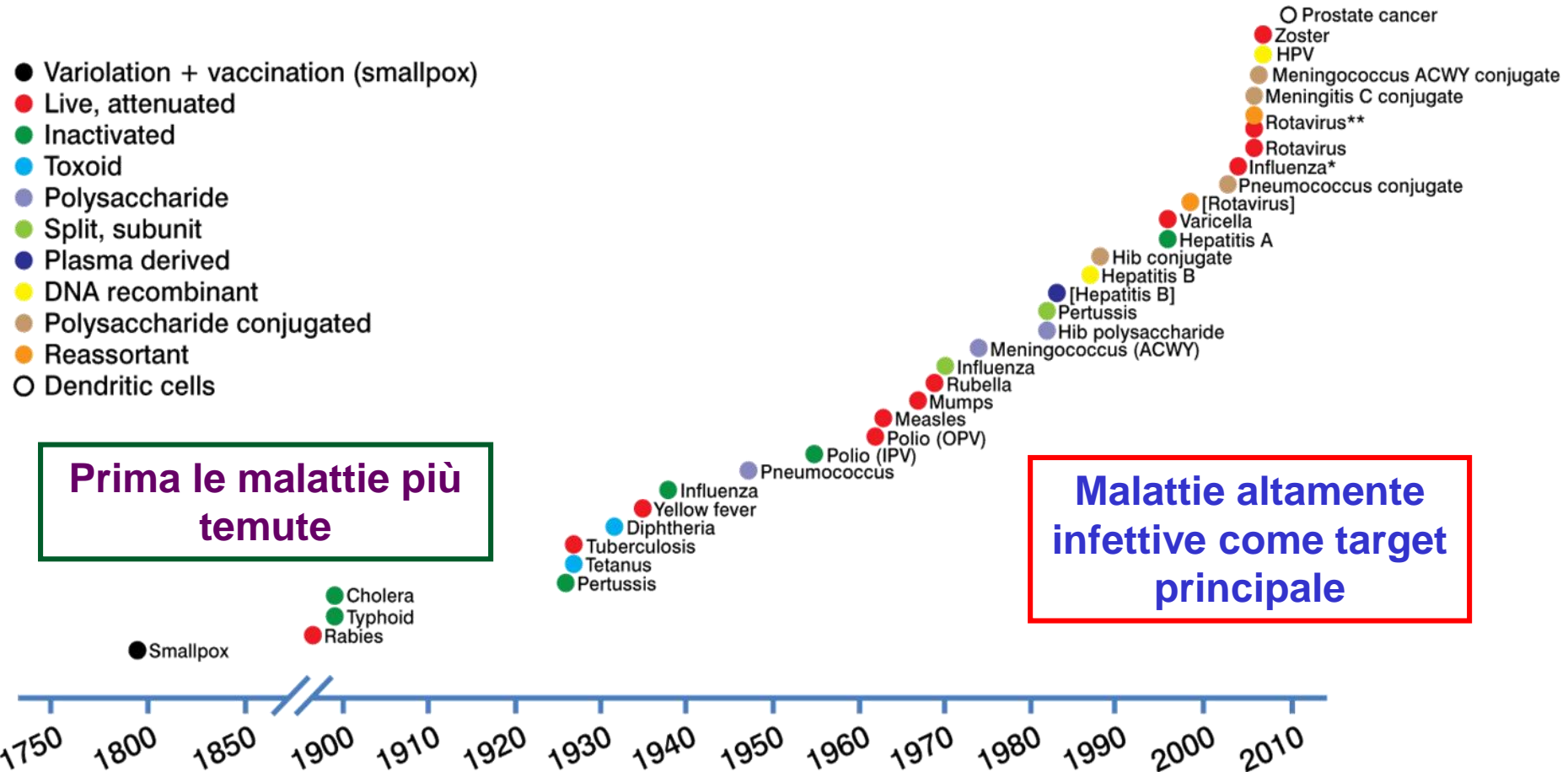
<sup>†</sup>Source: JAMA. 2007;298(18):2155-2163

<sup>††</sup>Source: CDC. MMWR January 6, 2012;60(51);1762-1775. (provisional 2011 data)

\* *Haemophilus influenzae* type b (Hib) < 5 years of age. An additional 14 cases of Hib are estimated to have occurred among the 237 reports of Hi (< 5 years of age) with unknown serotype.

**I concetti della moderna vaccinologia  
derivano da più di due secoli di ricerca e  
applicazione**

**Le restanti sfide:  
(HIV, malaria, TB)  
Verso l'immuno-terapia  
(cancro e malattie croniche)**



**La crescente disponibilità di vaccini per la prevenzione di più malattie infettive può essere affrontata mediante:**

- **aumento del numero di iniezioni ad ogni visita**
- **aumento del numero delle sedute vaccinali**
- **sviluppo di vaccini per via orale o intranasale**
- **aumento dell'immunogenicità dei vaccini (minor numero di dosi necessarie)**
- **impiego di vaccini combinati**



# I vantaggi dei vaccini combinati

- **Maggiore accettazione da parte di bambini, genitori, operatori**
- **Procurano meno dolore e meno stress**
- **Sono di più semplice somministrazione e riducono i costi logistici**
- **Aumentano la 'compliance' e l'accettazione di nuove immunizzazioni**
- **Più malattie infettive possono essere controllate o eliminate, con miglioramento della salute pubblica**

# Categorie di vaccini combinati

- *Vaccini Multipatologia:*

**Combinazione di singoli vaccini per differenti malattie**

- *Vaccini Multivalenti:*

**Combinazioni di diversi sierotipi/  
sierogruppi dello stesso patogeno  
virale o batterico**

# **Vaccini combinati *Multipatologia***

- **Produzione basata su componenti sviluppati e licenziati individualmente**
- **I componenti individuali sono mescolati**
  - **Durante il processo produttivo (unica siringa)**
  - **Prima della somministrazione  
(mescolamento dei componenti in una fiala)**
  - **Al momento della somministrazione  
(siringa a due camere)**

# **Vaccini combinati *Multivalenti***

- **Lo sviluppo parte come tale fin dall'inizio (piuttosto che dallo sviluppo e approvazione di ogni valenza separatamente)**
- **I componenti individuali sono sempre già mescolati durante il processo di produzione**

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.
3. Forma farmaceutica

## 4. Informazioni cliniche:

### 4.1 Indicazioni terapeutiche;

- 4.2 Posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini;
- 4.3 Controindicazioni;
- 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;
- 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione;
- 4.6 Gravidanza ed allattamento;
- 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari;
- 4.8 Effetti indesiderati;
- 4.9 Sovradosaggio (sintomi, procedure di primo intervento, antidoti).

## 5. Proprietà farmacologiche:

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche;

- 5.2 Proprietà farmacocinetiche;
- 5.3 Dati preclinici di sicurezza.

## 6. Informazioni farmaceutiche:

- 6.1 Elenco degli eccipienti;
- 6.2 Incompatibilità;
- 6.3 Periodo di validità, all'occorrenza specificare il periodo di validità dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;
- 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione;
- 6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione;
- 6.6 Eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.

7. Titolare dell'AIC.
8. Numero dell'AIC o numeri delle AIC.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data di revisione del testo.

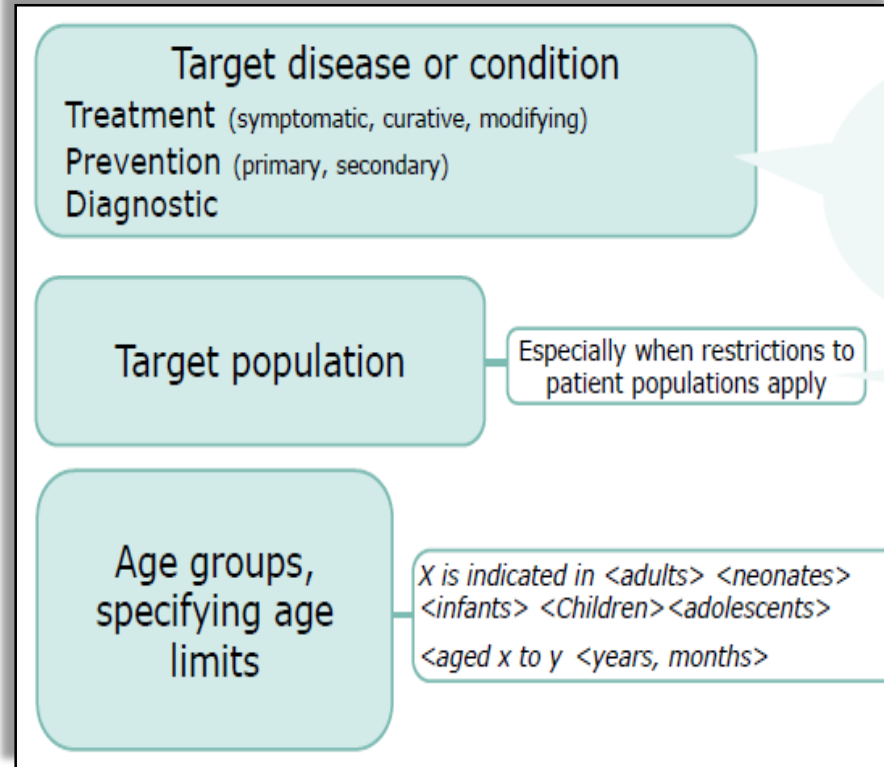
# Vaccini esavalenti: principali caratteristiche

	Infanrix Hexa <sup>46</sup>	Hexyon <sup>47</sup>	Vaxelis <sup>48</sup>
Hib -PRP	10 µg coniugato a tossoido tetanico	12 µg coniugato a tossoido tetanico	3 µg coniugato a proteina di membrana meningococco (OMP)
Pertosse	PT 25µg FHA 25µg PRN 8µg	PT 25µg FHA 25µg	PT 20µg FHA 20 µg; PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg
Tossoido difterico	Non meno di 30 UI * valore medio	Non meno di 20 UI * limite inferiore i.c.95%	Non meno di 20 UI * limite inferiore i.c.95%
Tossoido tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
IPV Polio	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3
Epatite B - HBsAg prodotto in	Saccharomyces cerevisiae	Hansenula polymorpha	Saccharomyces cerevisiae
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrazioni calendario PNPV	Sì	Sì	Sì
Pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificato	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite
Follow-up studi di persistenza anticorpale	Sì	Sì	Al momento non disponibili
Dati di effectiveness	Sì	Sì	Al momento non disponibili

# RCP - Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

## Definisce:

- la malattia/condizione patologica cui è destinato il farmaco
- la popolazione target per la quale il rapporto rischio/beneficio è positivo
- l'uso (terapeutico, preventivo, diagnostico)
- Limiti di età



# PRECISAZIONI DEL BOARD DEL CALENDARIO PER LA VITA RIGUARDO ALLA VACCINAZIONE DEGLI INADEMPIENTI ALL'OBBLIGO VACCINALE

## 1) Indicazione dei vaccini

- Una delle parti fondamentali delle schede tecniche vaccinali è il paragrafo 4.1 che definisce l'indicazione del vaccino.
  - E' sulla base di essa che, *anche dal punto di vista medico-legale*, è stabilita la possibilità di utilizzare il prodotto nelle diverse tipologie di popolazioni.
- Ad esempio, i vaccini esavalenti hanno come indicazione *'a partire dalle 6 settimane di vita'*.
  - E pertanto non hanno limite superiore di utilizzo. Considerando che contengono una dose di antigeni "pediatrica" il loro uso è raccomandato fino a 7 anni.



# Impiego del vaccino esavalente DTaP5-HB-IPV-Hib nei bambini di età superiore a 15 mesi

- L'autorità Regolatoria Europea (EMA), nell'EPAR del prodotto, in conseguenza di uno specifico assessment report **afferma che l'impiego del vaccino esavalente DTPaP5 nei bambini di età superiore a 15 mesi è in accordo alle indicazioni della scheda tecnica (in situazioni particolari ad esempio legati ai recuperi vaccinali) ed è sostenuto dai dati sull'immunogenicità relativi ai vaccini antipertosse simili (EMA/6575/2016 EPAR ).**
- A supporto delle decisioni EMA ed a sostegno delle indicazioni d'uso del prodotto decise dall'Ente Regolatorio si riporta quanto di pertinenza specificamente contenuto nel relativo assessment report (EMA/CHMP/690012/2015)
  - ***2.5.7. Conclusions on the clinical efficacy. Overall the efficacy of the vaccine is demonstrated in the proposed indication in infants and toddlers above the age of 6 weeks (see also section 2.10 on the discussion related to the indication).***

# PRECISAZIONI DEL BOARD DEL CALENDARIO PER LA VITA RIGUARDO ALLA VACCINAZIONE DEGLI INADEMPIENTI ALL'OBBLIGO VACCINALE

## 2) Gruppi nei quali sono stati effettuati gli studi

- I **paragrafi successivi della scheda tecnica** contengono dati su interazioni con altri farmaci e specifiche sui gruppi nei quali sono stati effettuati gli studi di efficacia e sicurezza.
- Questo paragrafo non deve essere confuso con l'indicazione del vaccino.
  - Come logico, sia i vaccini, sia i farmaci utilizzati in campo terapeutico, sono studiati solitamente nelle fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo.
  - Tuttavia, il fatto che, ad esempio, un farmaco anti-ipertensivo sia stato studiato tra i 50 e i 60 anni, non ne esclude l'utilizzo in soggetti di 70 anni di età.
- Analogamente, il fatto che un vaccino abbia studi di sicurezza fino, ad esempio, a 24 mesi, non ne preclude l'utilizzo in fasce di età superiore, come del resto riportato in indicazione per i vaccini esavalenti e opportunamente precisato anche dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

## PRECISAZIONI DEL BOARD DEL CALENDARIO PER LA VITA RIGUARDO ALLA VACCINAZIONE DEGLI INADEMPIENTI ALL'OBBLIGO VACCINALE

### 3) Il termine “raccomandato”

- **Il termine ‘raccomandato’** (utilizzato, ad esempio, per uno dei vaccini monovalenti Hib in riferimento alla non raccomandazione sopra i 5 anni di età) è utilizzato sulla base di evidenze epidemiologiche che suggeriscono un minore rischio di malattia sopra tale età, ma non riguarda l'indicazione del vaccino.
  - Si sottolinea peraltro come il vaccino monovalente Hib sia ampiamente utilizzato anche negli adulti con particolari fattori di rischio (es. asplenic), per i quali può rappresentare un vero presidio salvavita. Peraltro, non vi è alcuna evidenza che la somministrazione di una o più dosi del vaccino Hib anche sopra i 5 anni comporti rischi di aumento della frequenza e gravità degli effetti collaterali.



## RECUPERI VACCINALI

Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017  
sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola

*Per tutti i bambini inadempienti totali fino al compimento dei **7 anni**,  
deve essere proposta ai genitori, quale prima scelta,  
la somministrazione del vaccino **esavalente***

Perché?

- **Riduzione del numero delle sedute vaccinali**
- **Riduzione del numero delle somministrazioni**
- **Minori effetti collaterali perché diminuisce il numero delle iniezioni**

# Italia – vaccinazione obbligatoria

## Chiarimenti dal Board del Calendario per la Vita

Board calendario per la vita



RECUPERI VACCINALI

Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola

- **18 Sett 2017 – Vademecum tecnico del Board del Calendario per la Vita**
- **19 Ott 2017 – Obbligo vaccinale: le precisazioni del Board del Calendario per la Vita**

**Per i nati dal 2010 al 2017:  
la 1° scelta è il vaccino ESAVALENTE**



BAMBINI DA 0 A 7 ANNI  
**OPZIONE 1 (PRIMA SCELTA, PREFERIBILE):**  
3 visite, 4 somministrazioni

Vaccino	<b>Esavalente (DTPa IPV EpB Hib)</b>	Tetravalente (Morbillo, Parotite, Rosolia +/-Varicella)
Nome commerciale	INFANRIX HEXA HEXYON VAXELIS	MMRVAXPRO / PRIORIX PROQUAD / PRIORIX TETRA
Primo accesso	<b>X</b>	<b>X</b>
Secondo accesso (dopo due mesi dal primo)	<b>X</b>	
Terzo accesso (dopo sei mesi dal secondo)	<b>X</b>	<b>(X)</b>

BAMBINI DA 0 A 7 ANNI  
**OPZIONE 2 (SECONDA SCELTA, ALTERNATIVA):**  
4 visite, 8 somministrazioni

Vaccino	Tetravalente (DTPa IPV)	Monovalente Epatite B (tipo pediatrico)	Trivalente MPR	Monovalente Hib*
Nome commerciale	TETRAVAC	ENGERIX B 10 HBVAXPRO 5	MMRVAXPRO PRIORIX	HIBERIX ACT-HIB
Primo accesso	<b>X</b>		<b>X</b>	
Secondo accesso (dopo 15 giorni dal primo)		<b>X</b>		<b>X</b>
Terzo accesso (dopo 45 giorni dal secondo)	<b>X</b>	<b>X</b>		
Quarto accesso (dopo 5 mesi dal terzo)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>(X)</b>	

# Interscambiabilità esavalenti

- La vaccinazione con diversi vaccini contenenti antigeni simili è accettabile solo se le tempistiche possono inficiare il completamento della schedula vaccinale come previsto, o se non è noto il vaccino somministrato precedentemente (ACIP).
  - *“However, it is always preferable to use the same vaccine, at least in the priming schedule. Vaccination with different vaccines containing similar antigens is deemed acceptable only if the timeliness of the immunization of the child may be affected, or if the vaccine administered previously is unknown.”*

# Il completamento di un ciclo vaccinale con un vaccino dello stesso produttore non è sempre possibile

- L'interscambiabilità è possibile quando necessaria: ACIP, AAP (Academy of Pediatrics) e AAFP (Academy of Family physicians).
- Pertanto è importante comprendere i dati disponibili sull'interscambiabilità dei singoli vaccini per semplificare il processo di vaccinazione ed assicurare la protezione prevista.

## L'esempio delle co-somministrazioni

- **Facendo riferimento alla co-somministrazione, questa è possibile o perché ci sono specifiche indicazioni nella scheda tecnica (RCP) dei vaccini che si intendono co-somministrare, o perché, pur non essendoci specifiche indicazioni in RCP al riguardo, non esistono specifiche controindicazioni alla co-somministrazione e/o esistono pubblicazioni scientifiche a supporto della stessa pur non ancora recepite ed inserite in RCP**



## **Il ruolo delle Autorità Sanitarie e delle Società Scientifiche**

- **In ambito vaccinale è importante (come in tutti gli altri settori della medicina) seguire le linee guida e buone pratiche validate ed approvate dalle società scientifiche**
- **In tale ambito è quindi importante che non solo il Ministero della Salute e l'ISS; ma anche le Società Scientifiche (Calendario per la Vita) diano chiare indicazioni, ad es. di co-somministrabilità, anche là dove esse non siano riportate in scheda tecnica.**

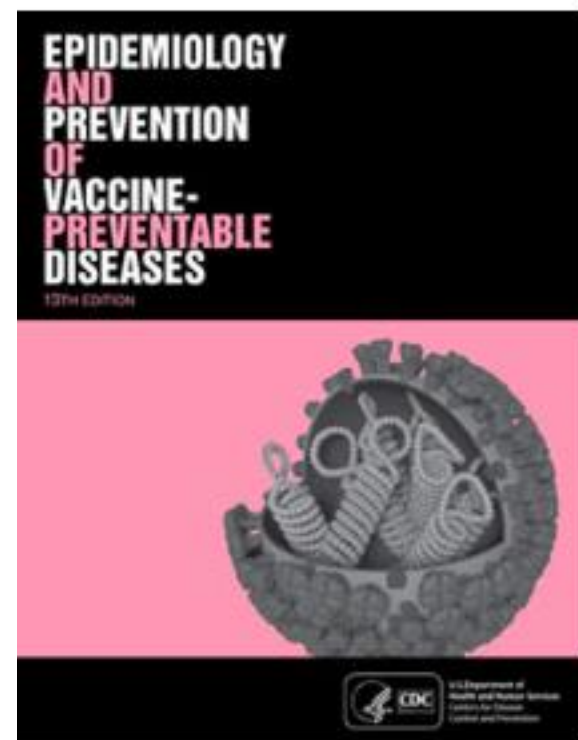
## Co-somministrazioni e raccomandazioni internazionali

- Tutte le raccomandazioni internazionali indicano che, ***a meno che non vi siano prove che due vaccini non possono essere co-somministrati si possono co-somministrare***, anche in assenza di specifici studi - cosa riportata dal Pink Book
  - come del resto non abbiamo prove di co-somministrabilità per tutti i farmaci terapeutici che vengono somministrati insieme

## Simultaneous and Nonsimultaneous Administration

**General Rule:** All vaccines can be administered at the same visit as all other vaccines.\*

\*exception: in children with functional or anatomic asplenia pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and Menactra brand meningococcal conjugate vaccines should not be administered at the same visit; separate these vaccines by at least 4 weeks



# Esperienza della Toscana su esavalenti e prevenzione delle meningiti da Hib nei bambini prematuri

Dal 2007 ad oggi

- 2007-2015 Infanrix hexa; dal 2016 Hexyon
- 310.000 nati
- 21.000 pretermine, 2.100 prima di 32 settimane
- Tutti i neonati sono stati vaccinati con 2+1, anche i nati pretermine

Nessun caso di meningite da Hib nei vaccinati

1 caso in bambino mai vaccinato

1 caso in bambino con ipogammaglobulinemia che non aveva risposto a nessun vaccino

RIAP

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica

tre 2017 ■ 1-8

Chiara Azzari  
Silvia Ricci  
Francesca Lippi  
Clementina Canessa

Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer, Firenze

Parole chiave: **vaccino  
esavalente, carico antigenico,  
nati pretermine**



## Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare

### Abstract

La vaccinazione esavalente ha un'importanza fondamentale. Le malattie che vengono prevenute mediante il vaccino esavalente sono tutte estremamente gravi e potenzialmente letali. Nonostante che gli sforzi vaccinali fatti nei decenni passati abbiano drasticamente ridotto il numero dei casi, tali malattie non sono scomparse. La quantità di antigeni contenuta nel vaccino esavalente è estremamente limitata: un solo antigene per difterite e un solo antigene per tetano, ad esempio. La somma di tutti gli antigeni inclusi nell'esavalente è ampiamente inferiore agli antigeni che possono trovarsi all'interno di un patogeno qualunque, come lo streptococco o un virus influenzale. Il vaccino pertanto non rappresenta un sovraccarico per il sistema immunitario, che è perfettamente in grado di rispondere a molti antigeni contemporaneamente proprio perché in natura ogni patogeno è costituito da molteplici antigeni. La vaccinazione con esavalente dei bambini pretermine deve essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica del bambino e non dell'età gestazionale. Il pretermine infatti ha una capacità di rispondere agli antigeni paragonabile a quella dei nati a termine.

# Legge Gelli (24/2017): estrema improbabilità di essere chiamati a rispondere penalmente e civilmente in ambito vaccinale

## Art. 6

### Responsabilita' penale dell'esercente la professione sanitaria

1. Dopo l'articolo 590-quinquies del codice penale e' inserito il seguente:

«Art. 590-sexies (Responsabilita' colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario). - Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.

Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilita' e' esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificita' del caso concreto».

## Art. 7

### Responsabilita' civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria

1. La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorche' non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose.

2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attivita' di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonche' attraverso la telemedicina.

3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge.





**Grazie per l'attenzione!**