

Detto fatto. All'annuncio di una nuova ondata influenzale arriva in farmacia, puntuale, il vaccino stagionale. Ormai un passaggio d'abitudine, automatico, che costa però tempo e fatica nel momento della messa a punto. Qual è, allora, il processo di produzione?

DI PAOLA CIMETTI

Un tema balzato agli onori della cronaca negli ultimi mesi, quello dei vaccini, a causa del continuo martellamento mediatico sul caso dell'influenza suina, che ha destato notevoli preoccupazioni nella popolazione e ha dato il via a un'informazione discordante e confusa riguardo ai tempi di disponibilità dei vaccini influenzali da somministrare quest'anno, stagionale e pandemico. La garanzia della presenza del vaccino sul mercato a tempo debito, considerata ormai una consuetudine, è fornita da un processo di produzione lungo e delicato, soggetto alle complicazioni dovute alla variabilità antigenica dei virus influenzali. Un azzardo, se così vogliamo definirlo, una corsa contro il tempo per arrivare alla formula vincente.

A partire dall'isolamento del primo virus umano, avvenuto nel 1933, si dispone oggi di un panorama completo dell'epidemiologia dell'influenza nell'uomo. «Le pandemie costituiscono le pietre miliari di questo lungo percorso», sottolinea Giancarlo Icardi, responsabile del dipartimento d'Igiene dell'Università degli Studi di Genova, «permettono, infatti, nei periodi inter-



Un iter laborioso

pandemici, di affrontare studi di valutazione sul nuovo virus comparso all'orizzonte, per cogliere nozioni utili per il futuro».

Le numerose visite mediche e i ricoveri ospedalieri correlati all'influenza stagionale rimangono tra i maggiori problemi di salute pubblica per i sistemi sanitari nazionali, dovuti principalmente alle complicanze che ne derivano. Inoltre, l'influenza è una delle principali cause di assenza dal lavoro e da scuola, determinando un incremento della spesa, non solo in termini sanitari ma anche sociali. L'attenzione riguardo alle ondate di influenza stagionale è, allo stato attuale, sempre crescente. Dal 1999, in Italia, è attivo un sistema di sorveglianza denominato Influnet: i dati forniti mostrano un'incidenza media di periodo pari a 3,5 casi ogni mille abitanti per settimana per tutta la popolazione mondiale e rilevano, nelle settimane di picco dell'epidemia stagionale, incidenze variabili da 5 a 14 casi su mille abitanti. Rapportando tali dati alla popolazione italiana, si stima che ogni anno, nel corso della stagione influenzale, vengano colpiti da 2,5 a 5 milioni di soggetti. All'arrivo del picco epidemico, ogni anno, si ha un aumento della mortalità nella popolazione, stimata in circa 8.000 decessi, di cui un migliaio per polmonite e influenza; questa extra-mortalità interessa, in oltre l'80 per cento dei casi, i soggetti over 65 anni. Ecco, quindi, che la formulazione di un vaccino an-

tinfluenzale riveste un ruolo di particolare rilievo nell'economia di un Paese.

«La vaccinazione antinfluenzale rappresenta il mezzo più efficace e sicuro sia per prevenire la comparsa e l'evoluzione della malattia sia per ridurre la morbosità e la mortalità nei gruppi ad aumentato rischio di complicanze», continua Icardi.

Al fine di ridurre in maniera significativa la morbosità, nonché i decessi correlati, l'obiettivo minimo di copertura vaccinale dei gruppi target dell'intervento vaccinale, indicato dal ministero della Salute, è del 75 per cento, mentre l'obiettivo ottimale è un tasso di copertura pari al 95 per cento. Nonostante ciò, nel corso dell'ultima stagione influenzale, la copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni è stata circa del 65 per cento, mentre indagini campionarie condotte sui gruppi a rischio mostrano coperture di gran lunga inferiori alle raccomandazioni ministeriali (< 50 per cento).

UN NUOVO SCENARIO

Com'è ormai noto, nell'aprile di quest'anno è comparso sullo scenario epidemiologico mondiale un nuovo virus influenzale, tipo A, sottotipo H1N1. I dati internazionali di sorveglianza epidemiologica e virologica hanno evidenziato un'ampia e rapida diffusione di questa nuova variante virale, facilitata rispetto al passato dai sempre più frequenti scambi internazionali e conseguenti spostamenti di ampi gruppi di



popolazione. Da dove arriva questo nuovo ceppo virale? «Gli studi effettuati dimostrano che è sorto per riassortimento tra due virus suini presenti in natura da diverso tempo», spiega Icardi. «Un ceppo virale A/H1N1 suino, a sua volta derivato da un triplo riassortimento, che ha introdotto nel suo genoma segmenti di Rna di origine umana e aviaria. Questo ceppo triploriassortante, che circolava nei maiali americani da dieci anni senza creare particolari problemi né per l'uomo né per i maiali, si è riassembleato con un ceppo suino A/H1N1 del lineage euroasiatico, da lungo tempo causa di sporadiche epidemie di influenza suina negli allevamenti europei e asiatici, senza coinvolgimento dell'uomo».

«Diversi studi sono stati condotti per stimare la capacità di diffusione di questo nuovo virus», continua Icardi. «Analizzando i fattori che influiscono sul tasso di crescita di un'epidemia si è calcolato che il numero delle persone infettate da ciascun caso si colloca tra 1,4 e 1,6, con punte tra 2,2 e 3,1, valori questi intermedi tra quelli dell'influenza stagionale (1,2-1,5) e quelli delle precedenti pandemie, in particolare della spagnola (> 4,0)».

DALLA COLTURA CELLULARE ALLA PRODUZIONE

Ma veniamo alla procedura pratica di formulazione di un vaccino. Si tratta di "farmaci" preventivi di origine biologica, in grado di conferire protezione stimolando la risposta immunitaria indotta nell'organismo del soggetto vaccinato. La formulazione di un nuovo vaccino è lunga, occupa nel tempo molti anni, per garantire un prodotto finito con alti standard di qualità (vedi figura 1). Per completare il ciclo di produzione si rende necessario, oltre a ingenti investimenti a lungo termine, sia in termini di fondi stanziati, sia di laboratori attrezzati da adibire unicamente a questa produzione, anche un elevato livello di *expertise*. I vaccini sono generalmente agenti patogeni, o parti di essi, che vengono modificati per renderli innocui, pur mantenendo le loro proprietà immunogene, mediante varie tecniche, dall'attenuazione (vaccini vivi



FIGURA 1 - Stadi di sviluppo di un vaccino

attenuati), all'inattivazione (vaccini uccisi o inattivati - tossoidi), al frazionamento (frazioni antigeniche), alla ricombinazione genetica, ad altre tecniche innovative (per esempio la *reverse genetics*). Si parla di 12 anni di messa a punto per un nuovo vaccino, che comprende l'isolamento del virus, la sua identificazione, la produzione di antigeni e tutti gli studi successivi necessari a garantirne immunogenicità, tollerabilità ed efficacia, prima della sua registrazione. A tutto questo, in fasi successive, segue il ciclo di produzione vero e proprio, che necessita dai 6 ai 22 mesi per essere completato, prima di procedere alla commercializzazione (vedi figura 2).

Ovviamente, la produzione del vaccino influenzale stagionale impone tempi molto più stringati per la messa in commercio in tempo per garantire la vaccinazione e l'immunità prima dell'avvento del picco influenzale. Oltre che, come si diceva, la conoscenza delle caratteristiche del virus influenzale è, al giorno d'oggi, tale da permettere la messa a regime in tempi brevi per la produzione del vaccino. Sono necessari dai cinque ai sei mesi di effettiva produzione, perché le prime forniture arrivino sui banchi delle farmacie per essere vendute. Un lasso di tempo necessario, perché il processo produttivo

di un nuovo vaccino comprende molte fasi sequenziali, e ciascuna di esse richiede una determinata tempistica (vedi figura 3).

CHI FA CHE COSA

Il primo step riguarda l'identificazione di un nuovo virus influenzale, che differisca significativamente dai ceppi circolanti. Si procede, quindi, alla preparazione del ceppo vaccinale. Al fine di rendere il virus in grado di crescere in uova di gallina (il metodo produttivo utilizzato dalla maggior parte dei produttori), viene miscelato con un ceppo virale standard di laboratorio, consentendo quindi a entrambi di crescere insieme. Dopo un periodo stimato ottimale di tre settimane, si forma un ibrido, che contiene i componenti interni del ceppo di laboratorio e i componenti esterni del ceppo influenzale. In una fase successiva, il virus ibrido deve essere testato per assicurarsi che produca realmente le proteine esterne del ceppo epidemico. Al completamento di questo processo, che dura circa altre tre settimane, il ceppo vaccinale viene distribuito ai produttori.

In parallelo, gli *Who collaborating centres* producono sostanze standardizzate, i cosiddetti reagenti, che vengono distribuite a tutti i produttori di vaccini per renderli in grado di misurare quanto



FIGURA 2 - Ciclo di produzione e assicurazione qualità di un vaccino

virus stanno producendo, e assicurarsi che ognuno di essi prepari la corretta formulazione con la giusta quantità di antigene. Questo passaggio richiede da due a tre mesi e spesso rappresenta un “collo di bottiglia” per le aziende produttrici.

Passata la palla ai produttori designati del vaccino stagionale, nelle tre settimane successive vengono sperimentate differenti condizioni di crescita in uova, per identificare quelle migliori. Il virus vaccinale viene iniettato in migliaia di uova, che vengono poi incubate per due o tre giorni durante i quali il virus si moltiplica. L’albume, che ora contiene

diversi milioni di virus vaccinali, viene raccolto e si procede all’eliminazione del terreno di coltura. I virus parzialmente puri vengono uccisi con prodotti chimici. Le proteine esterne del virus vengono, quindi, purificate e come risultato si ottengono diverse centinaia o migliaia di litri di proteina virale purificata, che costituiscono l’antigene, ossia il principio attivo del vaccino. La produzione di ogni lotto di antigene comporta circa due settimane, e ciascun nuovo lotto può essere iniziato ogni pochi giorni. La dimensione del lotto dipende da quante uova un produttore può ottenere, inoculare e incubare. Un altro fattore impor-

tante è il raccolto per ogni uovo. Quando un lotto è stato prodotto, il processo si ripete tanto spesso quanto è necessario per produrre la quantità richiesta di vaccino. Ecco, quindi, la necessità di valutare la qualità dei lotti prodotti. Ciascun lotto viene testato e viene verificata la sterilità dell’antigene in “bulk”.

Da questo punto in poi prende il via la produzione farmaceutica. Dopo la miscelazione dei vaccini combinati o dell’aggiunta di eventuali adiuvanti o stabilizzanti, si passa all’infilamento in capsula sterile e al confezionamento vero e proprio. Un certo numero di fiale per lotto viene quindi testato per valutarne la sterilità, al fine di confermare la concentrazione proteica e la sicurezza, tramite test in animali, per un tempo di due settimane. Prima che il vaccino possa essere venduto e distribuito, è necessaria l’approvazione regolatoria da parte dell’autorità competente, che richiede al produttore i risultati dei test clinici prima di approvare il vaccino.

Il processo di vita del vaccino, però, non si arresta: infatti, una volta commercializzato, inizia la fase postmarketing di sorveglianza attiva e passiva. Quella attiva è operata dalle aziende produttrici, obbligate a continuare studi di efficacia e tolleranza ogni anno da presentare all’Ema. Quella passiva, invece, è parallelamente portata avanti dai centri di farmacovigilanza delle Asl, che evidenziano e trasmettono all’Aifa eventuali segnalazioni di cui vengono a conoscenza.

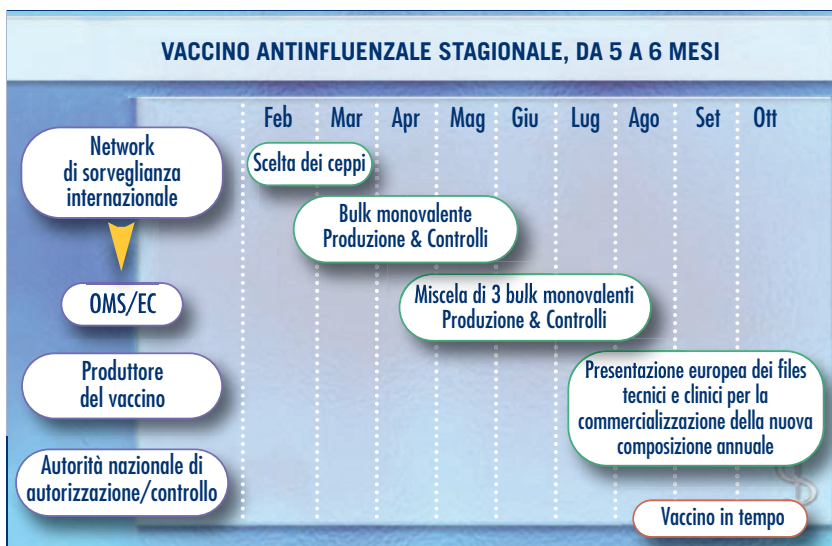


FIGURA 3 - Timetable di produzione e autorizzazione del vaccino antinfluenzale stagionale