

## La sicurezza del vaccino adiuvato con MF59

**Filippo Ansaldi**

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

### Perché impiegare un adiuvante?

La disponibilità di vaccini altamente purificati e costituiti esclusivamente dalle proteine rilevanti dal punto di vista antigenico ha permesso di garantire un'ottimale sicurezza e tollerabilità dei preparati, pur determinando una minore immunogenicità rispetto ai vaccini costituiti dall'intero microrganismo. Il vaccino influenzale non costituisce un'eccezione: i preparati a sub-unità o *split* presentano, infatti, profili di sicurezza e tollerabilità migliori rispetto al vaccino intero largamente diffuso sino agli anni '90, pur mostrando un'immunogenicità e un'efficacia sub ottimale, in particolare nelle fasce estreme della vita e nei pazienti con malattie croniche, che costituiscono i gruppi a maggior rischio di complicanze, ospedalizzazione e decesso.

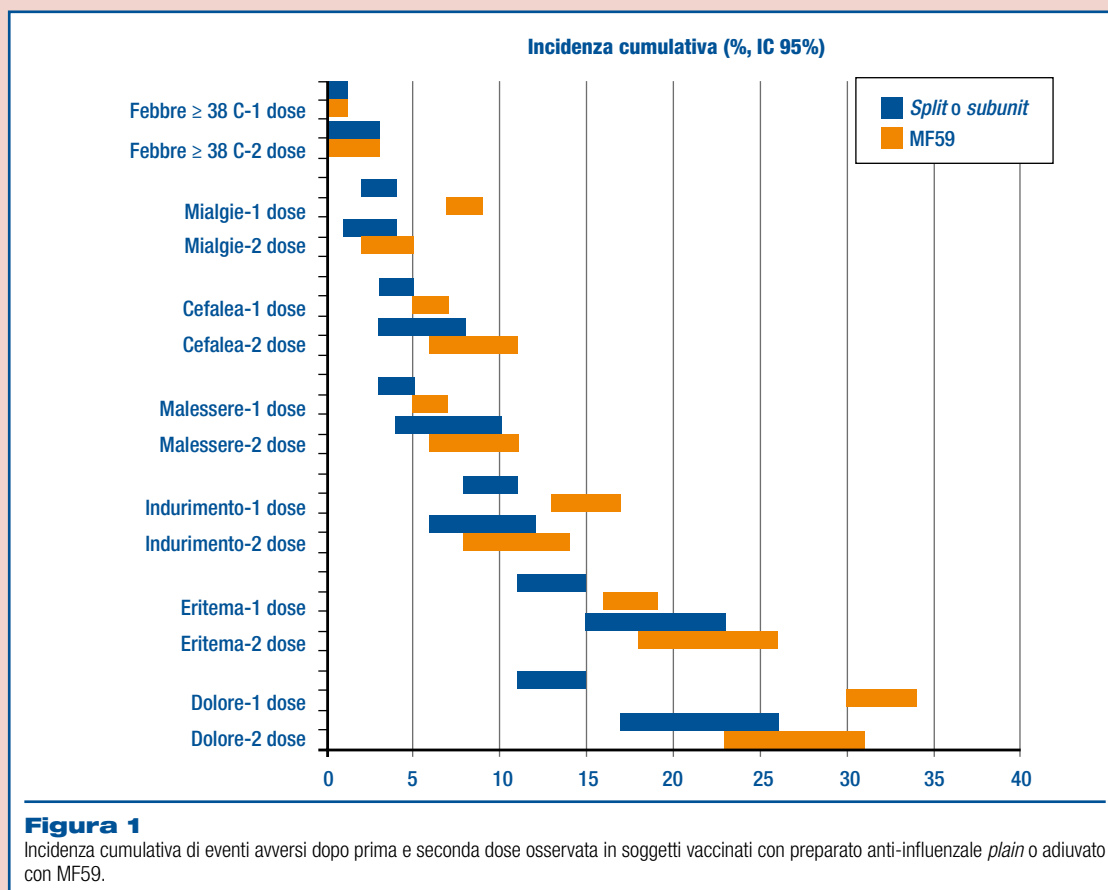
Tra le numerose strategie proposte per implementare la risposta immunitaria, l'impiego degli adiuvanti rappresenta quella su cui è stata raccolta l'esperienza più vasta: sono infatti trascorsi 13 anni dall'approvazione per uso umano dell'MF59, un'emulsione olio-in-acqua addizionata al vaccino influenzale a sub-unità. Il preparato adiuvato con MF59 si è costantemente dimostrato in grado, nei numerosi studi clinici antecedenti e successivi alla commercializzazione, di migliorare la risposta immunitaria in particolare nei *low responders* (bambini, anziani, pazienti con patologie croniche) e nei confronti dei ceppi circolanti mutati, garantendo una più spiccata *cross-protection*. I dubbi riguardanti il profilo di sicurezza e tollerabilità, che hanno sempre accompagnato l'impiego degli adiuvanti, sono stati fugati dalla rilevante quantità di dati raccolti in questi anni: di seguito saranno presentate le evidenze emerse dagli studi clinici, che hanno coinvolto individui di tutte le fasce d'età, e dalla sorveglianza post-marketing seguita alla somministrazione di oltre 40 milioni di dosi.

### Profilo di tollerabilità

Il potenziamento dell'immunogenicità e dell'efficacia riconducibili all'impiego di adiuvanti è storicamente

accompagnato a preoccupazioni riguardanti la tollerabilità del preparato vaccinale. Anche l'alluminio, che nelle sue diverse forme è impiegato da oltre 60 anni ed è universalmente riconosciuto sicuro e ben tollerato, è stato associato a reazioni locali quali eritema, noduli sottocutanei e ipersensibilità da contatto<sup>1</sup>. I risultati di un'analisi metanalitica dell'esperienza clinica maturata con l'MF59, che include dati su oltre 3500 soggetti vaccinati con oltre 2700 dosi di vaccino antinfluenzale adiuvato somministrato, hanno mostrato che alcune reazioni locali, quali dolore nella sede di inoculo, indurimento, eritema e il sintomo sistemico mialgia, dopo la somministrazione della prima dose fossero più frequentemente presenti nei soggetti immunizzati con vaccino adiuvato con MF59 rispetto alla coorte di vaccinati con preparato *plain*<sup>2</sup>. Gli intervalli di confidenza (IC) dell'incidenza cumulativa dei principali eventi avversi osservati negli individui vaccinati con preparato adiuvato o non adiuvato, riportati in Figura 1, sono invece in gran parte sovrapponibili o contigui, non mostrando, quindi, differenze rilevanti per altri sintomi o segni quali febbre, cefalea, sensazione di malessere e per tutti gli eventi dopo la seconda dose<sup>2</sup>. I segni e i sintomi sopra riportati sono generalmente di intensità moderata e di breve durata, e usualmente non richiedono la visita o il contatto con il medico. Uno studio di fase 4 con una popolazione di circa 14.000 individui di età superiore a 65 anni ha confermato questo dato con tasso di eventi avversi che necessitano il contatto con l'operatore sanitario sovrapponibile nei vaccinati con preparato adiuvato o *split*. Anche una più vasta revisione di 64 studi clinici ha confermato una modesta ma significativa maggiore incidenza di reazioni locali (+9%) e sistemiche (+5%) di lieve entità nei vaccinati con preparato adiuvato rispetto a quelli immunizzati con *split* o *subunit*<sup>3</sup>.

Il buon profilo di tollerabilità del vaccino adiuvato con MF59 è confermato anche nei bambini nei primi anni di vita: un'esperienza finlandese condotta su 239 bambini di età compresa tra 6 e 36 mesi non ha messo in luce differenze significative nell'incidenza di reazioni locali e sistemiche dopo la prima e seconda dose nei vacci-



nati con preparato adiuvato e *split*, a eccezione di una maggiore frequenza (8 vs. 2%) di gonfiore in coloro che hanno ricevuto la prima dose di preparato adiuvato<sup>4</sup>. La tollerabilità appare simile nei due gruppi sperimentali anche dopo l'ulteriore vaccinazione nella stagione successiva<sup>5</sup>. I primi dati raccolti successivamente all'impiego del vaccino adiuvato contro il virus pandemico A(H1N1) 2009 nei bambini e negli adolescenti conferma questo trend.

## Il profilo di sicurezza

L'analisi integrata di dei dati emersi da 64 *clinical trials* e dalla farmacovigilanza post-marketing ha messo in luce il buon profilo di sicurezza del vaccino con adiuvante MF59, sia globalmente negli immunizzati di tutte le classi d'età, sia nel sottogruppo rappresentato dagli *over 65*, per i quali il preparato adiuvato stagionale è attualmente raccomandato<sup>2,3</sup>. Di seguito sono riportati i dati di sicurezza riguardanti alcuni eventi avversi di particolare importanza o registrati in alcune popolazioni a elevato rischio. Al fine di poter analizzare il nesso di causalità tra vaccinazione con preparato adiuvato ed evento avverso, e non la semplice associazione temporale, l'incidenza di

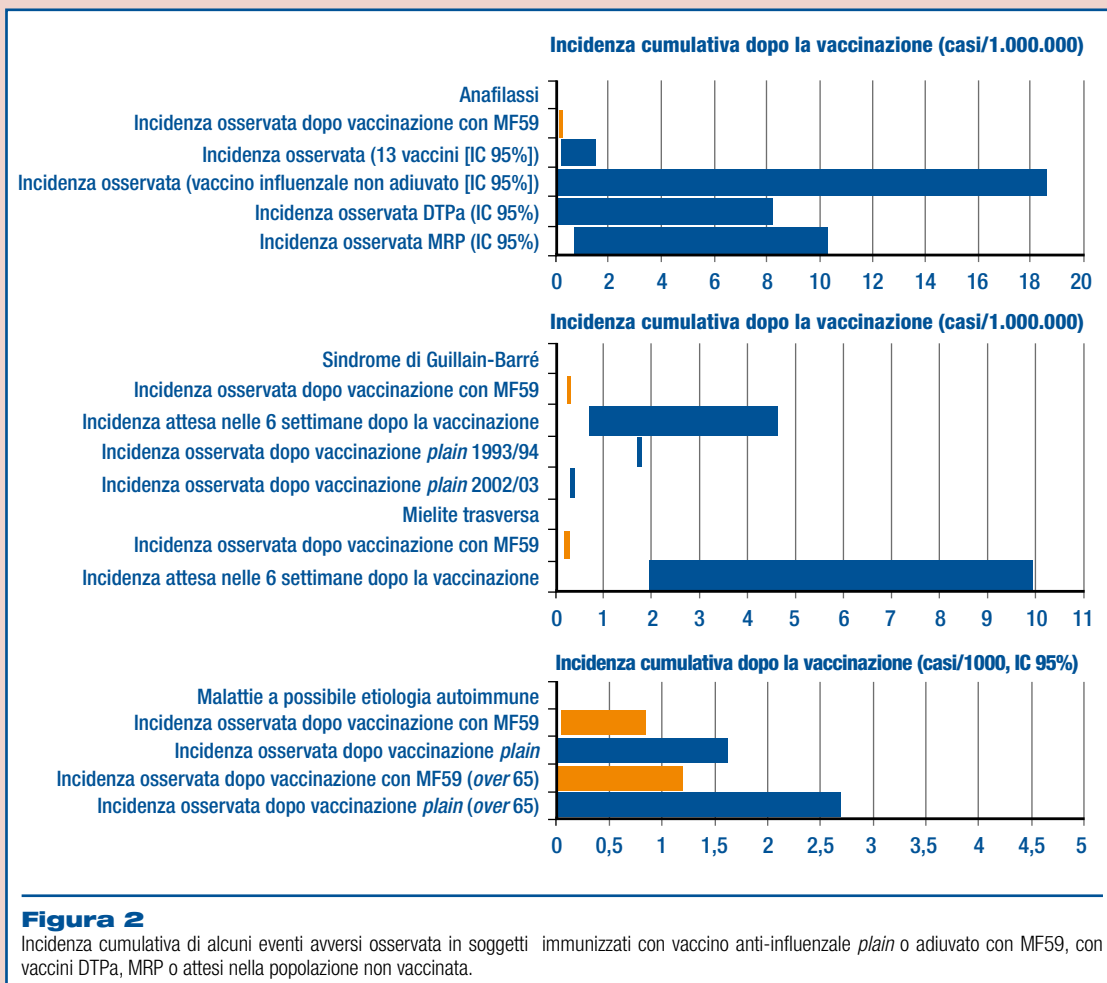
malattia osservata nei vaccinati sarà confrontata con il numero di casi attesi che si verificano in una popolazione non esposta a fattori di rischio.

## Anafilassi

L'incidenza di reazioni allergiche gravi osservate nelle prime 24 ore dopo la vaccinazione con preparato adiuvato emersa dalla sorveglianza post-marketing confrontata con l'incidenza osservata dopo somministrazione di altri vaccini è riportata in Figura 2. L'incidenza registrata, riconducibile a 7 episodi di reazione allergica grave su oltre 27.000.000 di dosi somministrate, è inferiore a quella mediamente osservata dopo le vaccinazioni dell'età evolutiva e rientra nell'ampio IC dell'incidenza di anafilassi dopo somministrazione di vaccino influenzale non-adiuvato<sup>2,6</sup>.

## Malattie del sistema nervoso centrale

Numerose sindromi neurologiche sono state occasionalmente riportate temporalmente associate alla vaccinazione influenzale. La più celebre è probabilmente la sindrome di Guillain-Barré, inizialmente associata alla vaccinazione con vaccino intero monovalente sommini-



strato nella popolazione americana nel 1976<sup>7</sup>. La revisione dei dati post-marketing ha permesso di stimare un'incidenza di sindrome di Guillain-Barré nella popolazione vaccinata con vaccino adiuvato stagionale pari a 0,33/1.000.000 dosi somministrate, inferiore a quella attesa nella popolazione non vaccinata e in linea con dati raccolti negli Stati Uniti nel corso della sorveglianza post-vaccinazione con vaccino *plain* nella stagione 2002/03, quella che ha fatto registrare il minor numero di casi nel periodo 1993-2005 (Fig. 2)<sup>8</sup>. Un pattern simile emerge dai dati relativi alla mielite trasversa: l'incidenza registrata nel periodo successivo alla vaccinazione con MF59 è risultata inferiore a quella osservata in Finlandia e Israele negli adulti *over* 65 (Fig. 2).

### Malattie a possibile etiologia autoimmune

Anticorpi contro lo squalene sono abitualmente presenti a basso titolo nel soggetto sano non precedentemente esposto a immunizzazione con vaccini contenenti MF59

e non sembrano avere alcun ruolo etiologicamente rilevante. Lo squalene è poco immunogeno, e la sua somministrazione non determina un significativo aumento degli anticorpi rivolti contro l'adiuvante<sup>9</sup>. L'analisi dei dati di sicurezza ottenuti da 64 trial clinici ha permesso di escludere la relazione tra eventi avversi a possibile etiologia autoimmune, con l'inclusione di 30 malattie individuate dal *Medical Dictionary for Drug Activities*, e la somministrazione del vaccino adiuvato. In Figura 2 sono riportate le incidenze dei casi confermati da esperti che hanno analizzato in cieco il database nei vaccinati con preparato *plain* e adiuvato, sia globalmente negli immunizzati di tutte le classi d'età, sia nel sottogruppo rappresentato dagli *over* 65: gli IC appaiono in gran parte sovrapponibili nelle quattro popolazioni studiate<sup>3</sup>.

### Vaccinazione in gravidanza

Sia gli studi su modello animale, sia l'analisi retrospettiva degli eventi avversi osservati in donne in gravidanza arruolate nel corso dei trial clinici non hanno rilevato

eventi inattesi. In particolare, l'incidenza di anomalie in gravidanza – gravidanza ectopica, aborto spontaneo, neonato nato morto – osservata nelle donne immunizzate nel periodo del concepimento o durante la gravidanza è sovrapponibile in coloro che hanno ricevuto preparato adiuvato o *split/subunit* (21 vs. 23% e 22 vs. 29%, rispettivamente) e perfettamente in linea con quanto atteso nella popolazione generale<sup>10</sup>.

In conclusione, l'introduzione dell'adiuvante MF59 ha rappresentato un evento di grande rilevanza in ambito vaccinale, costituendo il capostipite delle emulsioni olio-in-acqua, successivamente impiegate in numerosi vaccini, ed essendo, in ordine temporale, il secondo adiuvante approvato per uso umano a 70 anni dall'introduzione dall'alluminio. I numerosi studi clinici condotti negli ultimi quindici anni e la sorveglianza post-marketing del preparato antinfluenzale adiuvato hanno permesso di evidenziare il miglioramento della risposta immunitaria in termini quantitativi e qualitativi rispetto al preparato a sub-unità o *split*, mantenendo una buona tollerabilità e un ottimale profilo di sicurezza.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Baylor NW, Egan W, Richman P. *Aluminum salts in vaccines. US perspective.* Vaccine 2002;20(Suppl.3):S18-23.

- <sup>2</sup> Schultze V, D'Agosto V, Wack A, et al. *Safety of MF59 adjuvant.* Vaccine 2008;26:3209-22.
- <sup>3</sup> Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. *MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database.* Vaccine 2009;27:6959-65.
- <sup>4</sup> Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, et al. *Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant.* Pediatr Infect Dis J 2009;28:563-71.
- <sup>5</sup> Vesikari T, Groth N, Karvonen A, et al. *MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination.* Vaccine 2009;27:6291-5.
- <sup>6</sup> Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. *Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.* Pediatrics 2003;112:815-20.
- <sup>7</sup> Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. *Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977.* Am J Epidemiol 1979;110:105-23.
- <sup>8</sup> Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al. *Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines.* Lancet 2009;374:2115-22.
- <sup>9</sup> Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, et al. *Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene.* Clin Vaccine Immunol 2006;13:1010-3.
- <sup>10</sup> Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, et al. *Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy. A retrospective analysis.* Vaccine 2010;28:1877-80.