



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Lo sviluppo di un vaccino: dopo la ricerca

Microbiologia Cellulare e Vaccinologia

II. Dall'elaborazione alla commercializzazione

Generalità

Lo sviluppo di un vaccino e la sua commercializzazione è un processo

MOLTO complesso

Generalmente 10-15 anni

Il rilascio di “una licenza” è basato sulla **sicurezza e l'efficacia** del vaccino

→ Sicurezza/innocuità

Assenza di effetti secondari seri dopo la somministrazione del vaccino
Non aumenta la sensibilità del vaccinato alla malattia o la gravità della patologia

→ Efficacia

Intervento riuscito nel processo che porta alla malattia

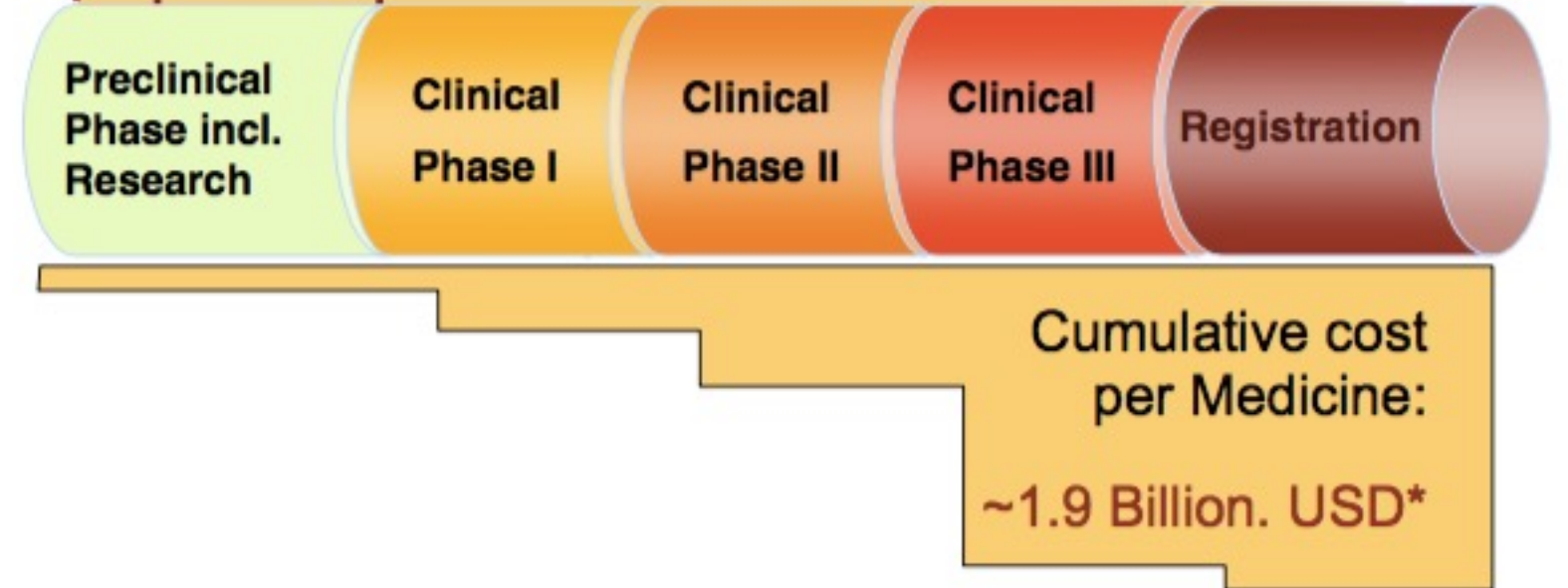
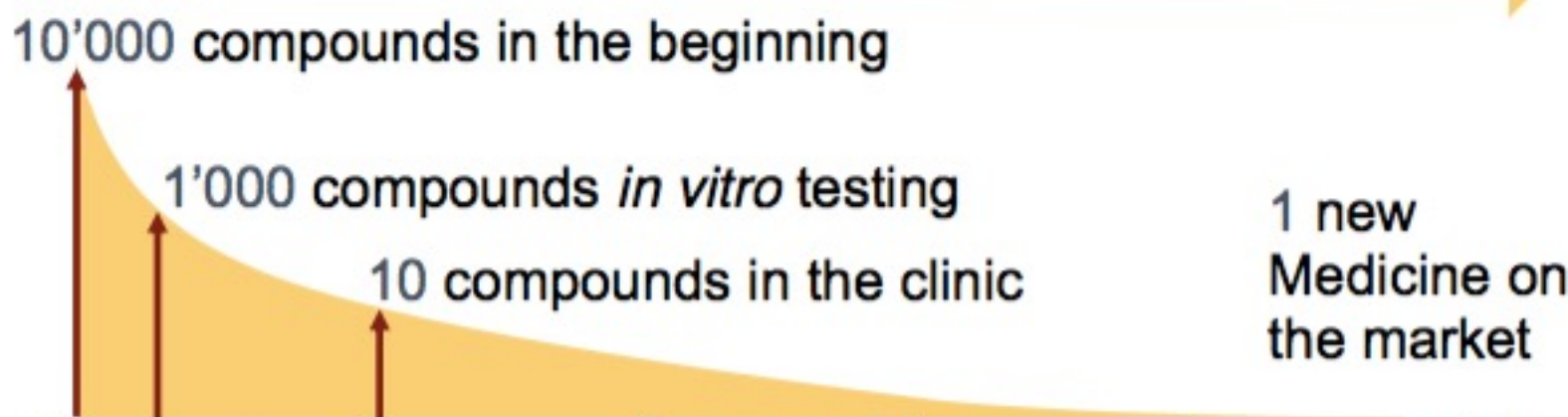
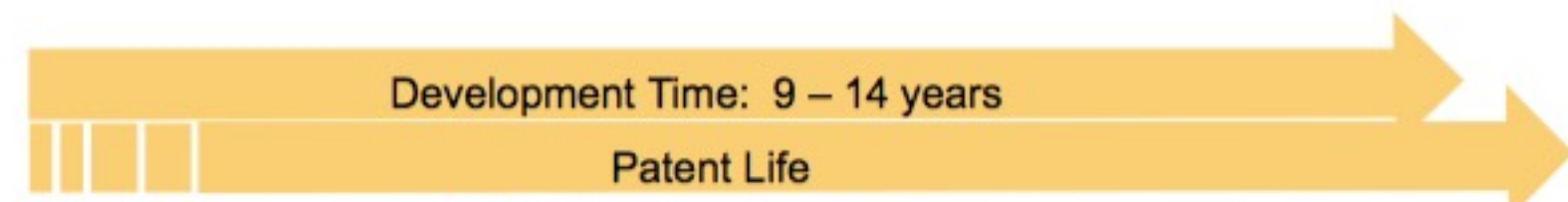
La risposta immunitaria protettiva ha:

Anticorpi efficaci (neutralizzanti)

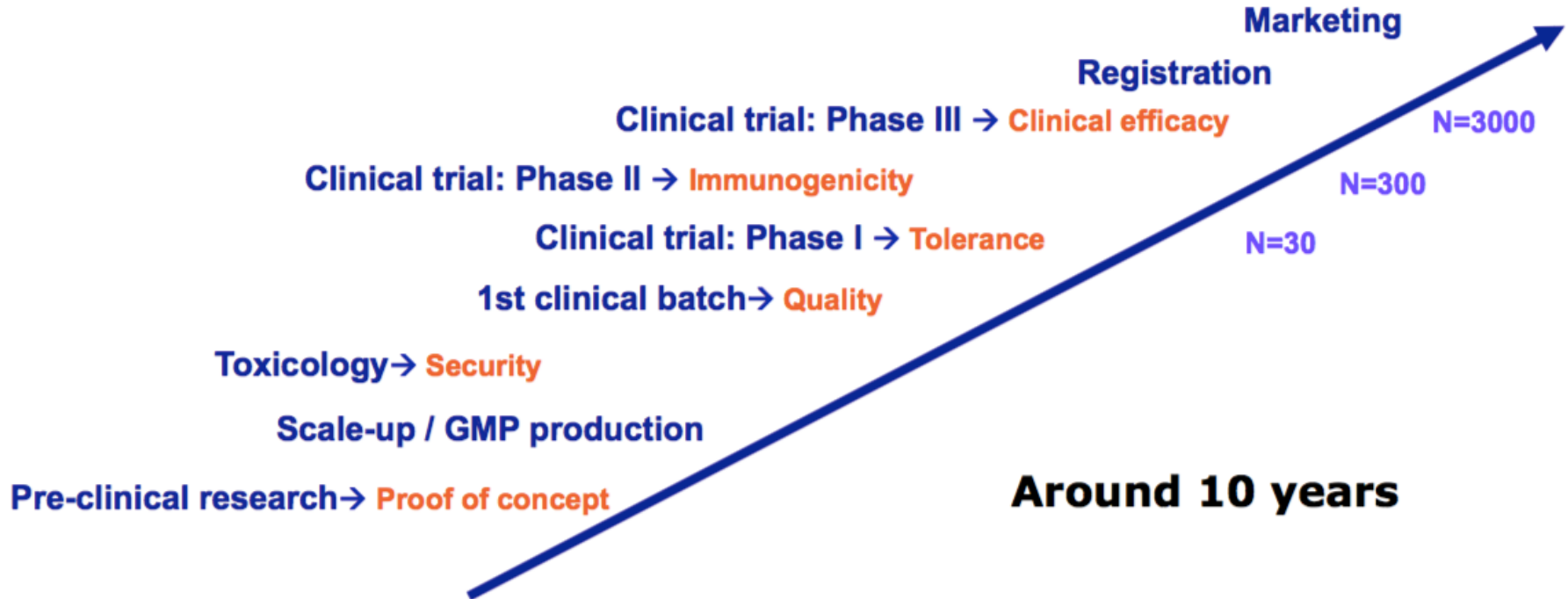
Cellule adatte/giuste (citochine, cellule citotossiche...)

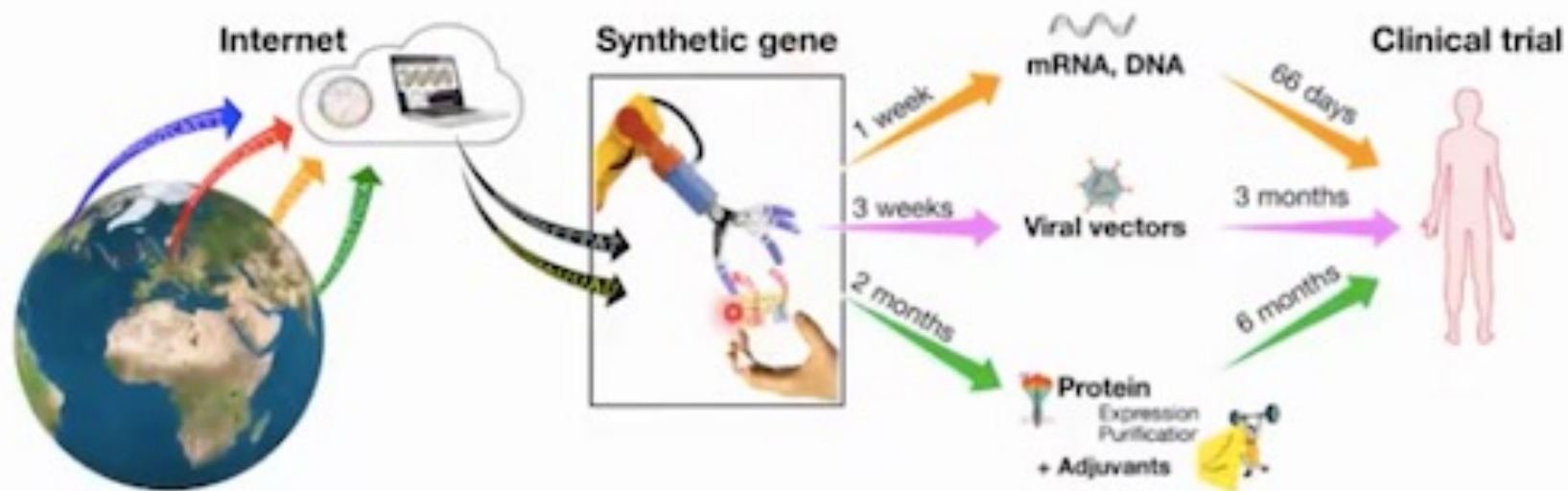
Somministrazione adatta (mucosale, sistemico)

Immunità di lunga durata (cellule della memoria, anticorpi)

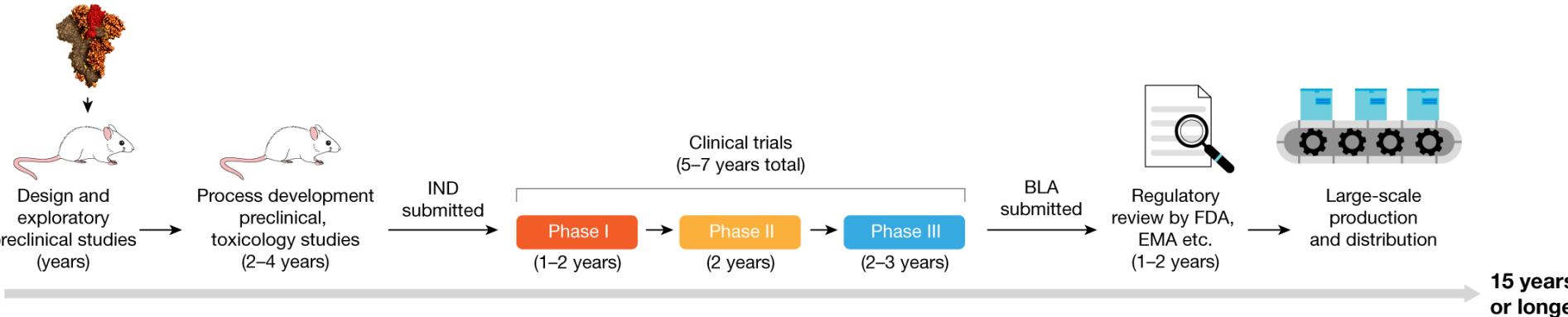


Vaccine Development

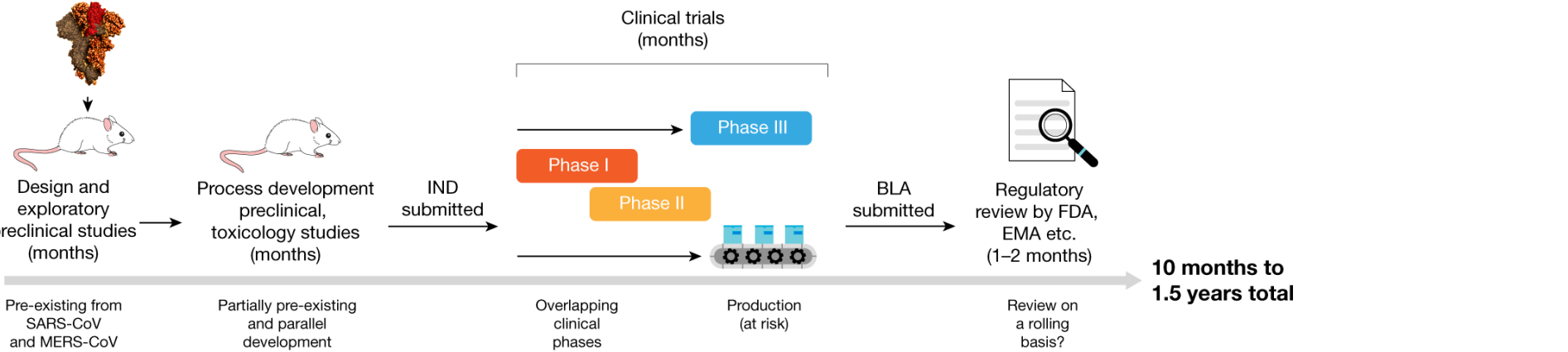




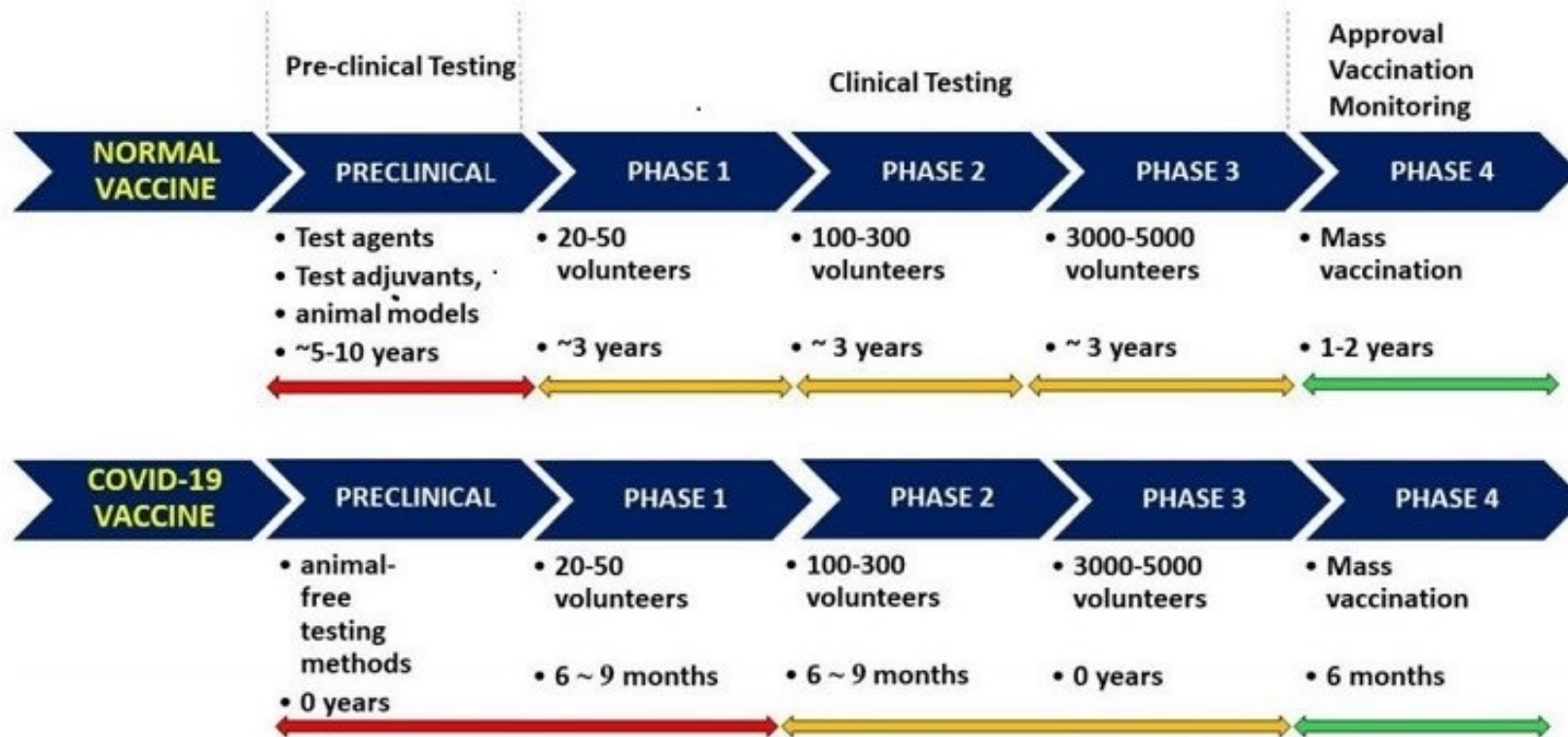
Traditional development



SARS-CoV-2 vaccine development



L'accelerazione per il vaccino contro il COVID-19





II.a. Studi pre-clinici

Studi pre-clinici

- Identificazione/Scoperta di antigeni rilevanti.
- Screening
- Pianificazione /Elaborazione del vaccino



- Studio della sua efficacia ***in vitro***
in vivo in modelli animali
- Studio della sua innocuità *in vivo*
- Produzione del vaccino seguendo i standard di **Good Manufacturing Practices (GMP)**
- Conferma dei dati precedenti usando il prodotto GMP

Studi pre-clinici: studio dell'efficacia *in vivo*

- Effetto ricercato dimostrato in 2 modelli animali:
 - Un roditore e un NHP (Non-human primate)
 - Scelta del modello molto importante
 - Fisiopatologia della malattia simile a quella dell'uomo
 - Influenzato dal microorganismo (adattamento/virulenza) /dose infettiva / via di infezione / genetica / genere/età / sistema immunitario
 - Costi/housing
 - Disponibilità/Etica
 - Studi controllati e riproducibili
 - **Good Laboratory Practices GLP (OECD)**
 - Identificazione dei marker dell'immunità che prevedono una protezione nell'animale e nell'uomo (conosciuti?)
- Difficoltà nella riproduzione modello/uomo!
- Es: Vaccini anti-HIV testati in modelli animali (fra cui scimmie): **>50**
Vaccino dimostrati efficienti nell'uomo: **0**



Investigational New Drug (IND) e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): un report deve essere sottoposto alle Istituzioni che presiedono lo sviluppo dei vaccini e dopo l'approvazione di una commissione si può passare alla clinica.

Test pre clinici: sicurezza

Richiesto per la domanda all' Investigational New Drug (IND)

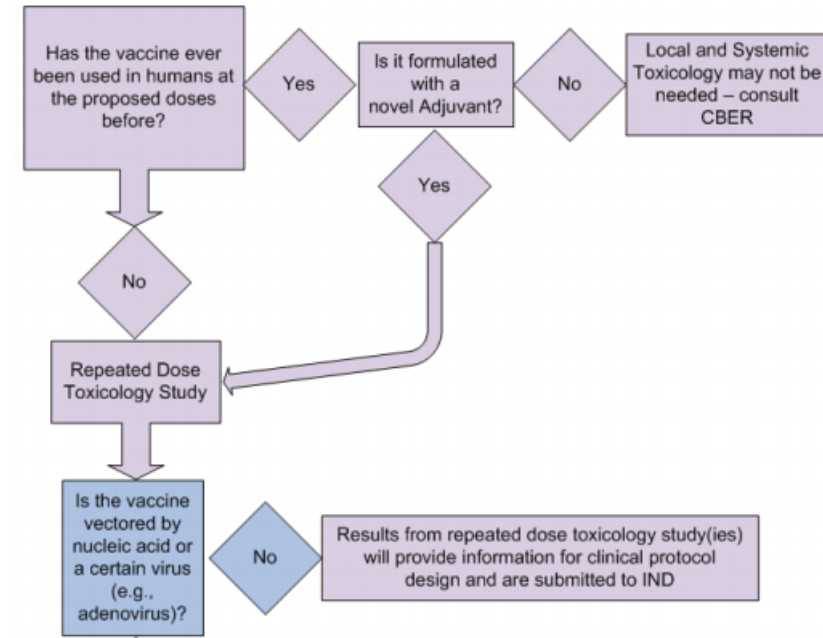
Generalmente fatto nei roditori

- Iniezione al posto previsto
- Test di tutte le molecole "nuove"
- Gruppo controlli inclusi
- Dose molto più alte in proporzione a quello previsto nell'uomo
- Iniezione singola e se necessario ripetuta

Monitoring:

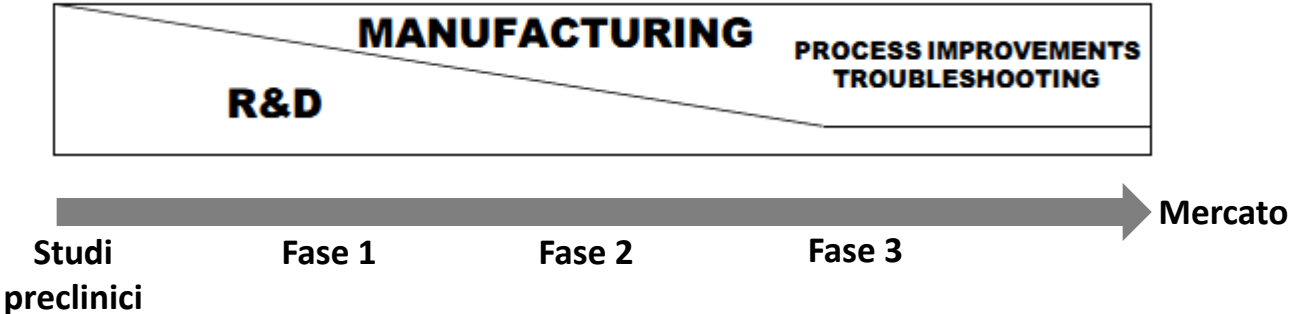
- Alimentazione / Peso
- Reazione locale / Mortalità
- Immunogenicità

Albero generale delle decisioni sulla tossicologia (US)



IND= Investigational new drug

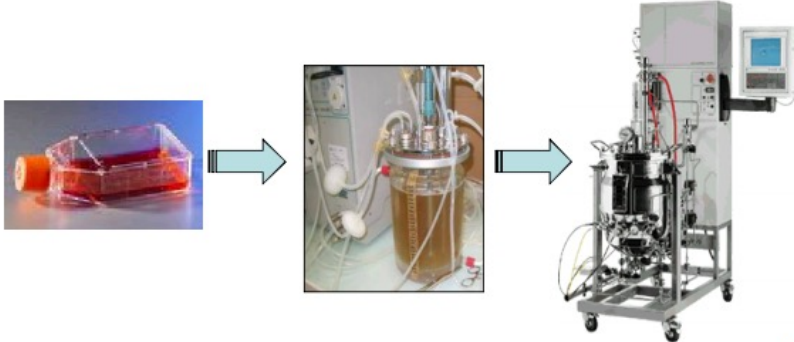
Produzione



- Ottimizzazione della produzione (tempo/costo)
- Sicurezza
- Uova → cellule staminali
- Scelta del tipo cellulare
- Cellule in sospensione/aderenti (cell to cell contact (clumping)?)
- Terreno senza siero
- Bioreattori



SCREENING (T175cm² Shaken flasks) **CONFIRMATION** (2L Stirred-tank Bioreactor) **UPSCALING** (20L & 100L Stirred-tank Bioreactors)



GMP: Good Manufacturing Practices

Stabilito negli anni 1960 per dare delle **direttive nella produzione e nell'imballaggio** del farmaco

- Dettagliato
- Controllato
- Sicuro
- Riproducibile
- Personale corsi, esperienza
- Strutture logistica, luogo, materiale, luce, ventilazione
- Strumenti dimensione, contenenza, pulizie, manutenzione, calibrazione
- Produzione/imballaggio procedure scritte, sicurezza del prodotto, purificazioni, validazione
- Documentazione precisione
- Stoccaggio e distribuzione condizioni di stoccaggio, quarantena/rilascio
- Controlli di qualità test, scelta dei campioni, procedure

Per la SICUREZZA

→ Studi *in vivo* ripetuti con il vaccino prodotto secondo le procedure GMP



Perchè GMP?

❖ Elixir sulfanilamide: 1937

Prodotto da S.E. Massengill Co. (ditta americana) come antibatterico. Uso del solvente glicole dietilenico

Questo solvente dimostrerà un' alta tossicità e avvelenerà 105 persone in due mesi



❖ Talidomide: inventata dalla ditta tedesca [Chemie Grünenthal](#)

farmaco sedativo e contro la nausea commercializzato negli anni 50-60. Particolarmente somministrato alle donne in gravidanza

Teratogenico che portava a gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti dei feti.



❖ Vaccino contro la Poliomielite (Salk): contaminazione dei primi vaccini prodotti fra il 1955 e il 1963 (piu di 100 milioni di persone vaccinate)

Vaccino prodotto in cellule renali di scimmia. Contaminazione da un virus della scimmia: SV40



UN CONCETTO CHIAVE: I CORRELATI DI PROTEZIONE

Biomarkers for Tuberculosis: New Questions, New Tools

Sunday, September 8 – Wednesday, September 11, 2013

in conjunction with the

FDA Workshop on Immune Correlates of Protection for Tuberculosis Vaccines

Tuesday, September 10 – Wednesday, September 11, 2013



Correlato di protezione

Una misura immunologica
In risposta ad una infezione
o vaccinazione che sia
«correlata» con la
protezione immune

i correlati di protezione

- Per molti vaccini le risposte immunologiche correlate con la protezione sono sconosciute
- Solo i tassi anticorpali sono stati finora valutati come correlati. Le risposte dei linfociti T, sebbene possano giocare un ruolo fondamentale nella protezione, non sono state prese in esame.

come identificare i correlati di protezione

- 1. Esaminare le risposte immunitarie degli individui che recuperano dopo le infezioni.
 - Un approccio tradizionale che presuppone che le risposte immunitarie presenti preferenzialmente nei convalescenti siano i correlati di protezione

- Studio nei modelli animali



- Nella preclinica, dopo la vaccinazione e prima del «challenge» con il patogeno in esame si misurano i livelli degli anticorpi.
- Si paragonano i livelli degli anticorpi negli animali protetti rispetto a quelli non protetti dall'infezione.
- Criticità: per molti patogeni non esistono modelli animali validi (Plasmodium, H.pylori, Shigella etcc..)

- 3. Identificare i correlati nei trials vaccinale



Si presuppone che il vaccino funzioni per trovare un correlato!!! (ovvero il serpente che si morde la coda)

Correlati di protezione: cosa vuol dire?

- **Correlati:**

Una specifica risposta immunitaria al vaccino che sia strettamente relazionabile alla protezione data contro l'infezione, la malattia o altri definiti "end points".

*I correlati possono essere **assoluti** qualora quantitativamente la risposta immunitaria sia relazionabile al 100% della protezione o **relativi** quando quantitativamente la risposta immunitaria non sia sempre relazionabile al 100% della protezione*

Surrogati di protezione: cosa vuol dire?

- **Surrogati:**

Sono utili qualora i veri correlati non siano conosciuti. Sono misure quantitative di una risposta immunitaria al vaccino che di per se non sono protettive ma che sono associabili ai veri correlati.

I correlati di protezione: chiarimenti ed esempi-1

- *I correlati vengono influenzati dagli “end points” analizzati: infezione, disseminazione sistemica etcc.*

Es: i vaccini a tossoidi non bloccano la moltiplicazione dei batteri che li producono ma l'attività della tossina.

- *I correlati vengono influenzati dalla dose del vaccino*

Es: i vaccinati con bassi dosi di IPV bloccavano l'escrezione di virus dopo challenge con OPV solo nel 20%. Questo dato saliva al 70% se avevano ricevuto una dose elevata dell'IPV.

I correlati di protezione: chiarimenti ed esempi-2

- *I correlati di protezione dei vaccini NON sempre sono gli stessi dell'immunità naturale*
- *Es: nel vaccino contro il morbillo titoli di anticorpi con un valore ≥ 200 mIU/mL sono predittivi di una protezione contro l'infezione. Titoli fra 120-200 mIU/mL sono predittivi di una protezione contro i sintomi clinici, ma non l'infezione. Persone con una difettiva risposta anticorpale (B-cell defective) possono superare naturalmente l'infezione, mentre persone con un'alterata risposta T non possono. Laddove l'infezione si instaura la risposta CD8+ è necessaria.*
- *I correlati di protezione dei vaccini possono variare nel tempo*

What Are Vaccine Correlates Of Protection

TABLE 1. Definitions of terms used in this article

Term	Definition
Correlate.....	An immune response that is responsible for and statistically interrelated with protection
Absolute correlate.....	A specific level of response highly correlated with protection; a threshold
Relative correlate.....	A level of response variably correlated with protection
Cocorrelate.....	One of two or more factors that correlate with protection in alternative, additive, or synergistic ways
Surrogate.....	An immune response that substitutes for the true immunologic correlate of protection, which may be unknown or not easily measurable

Table 3. Major licensed viral and bacterial vaccines for humans, according to the mechanism of disease prevented by the vaccine.

Type of vaccine, mechanism prevented	Licensed vaccine(s)
Viral	
Viremia	Smallpox, yellow fever, measles, mumps, rubella, polio, varicella, hepatitis A, hepatitis B, Japanese encephalitis, tickborne encephalitis
Mucosal replication	Influenza, rotavirus
Mucosal and skin invasion	Papillomavirus
Neuronal invasion	Rabies
Reactivation in neurons	Zoster
Bacterial	
Bacteremia	<i>Haemophilus influenzae</i> type b meningococcal, pneumococcal, typhoid (Vi)
Mucosal replication	Pertussis, typhoid (Ty21a)
Toxin production	Diphtheria, tetanus, pertussis, cholera, anthrax
Macrophage replication	Tuberculosis

A cosa servono i correlati di protezione?

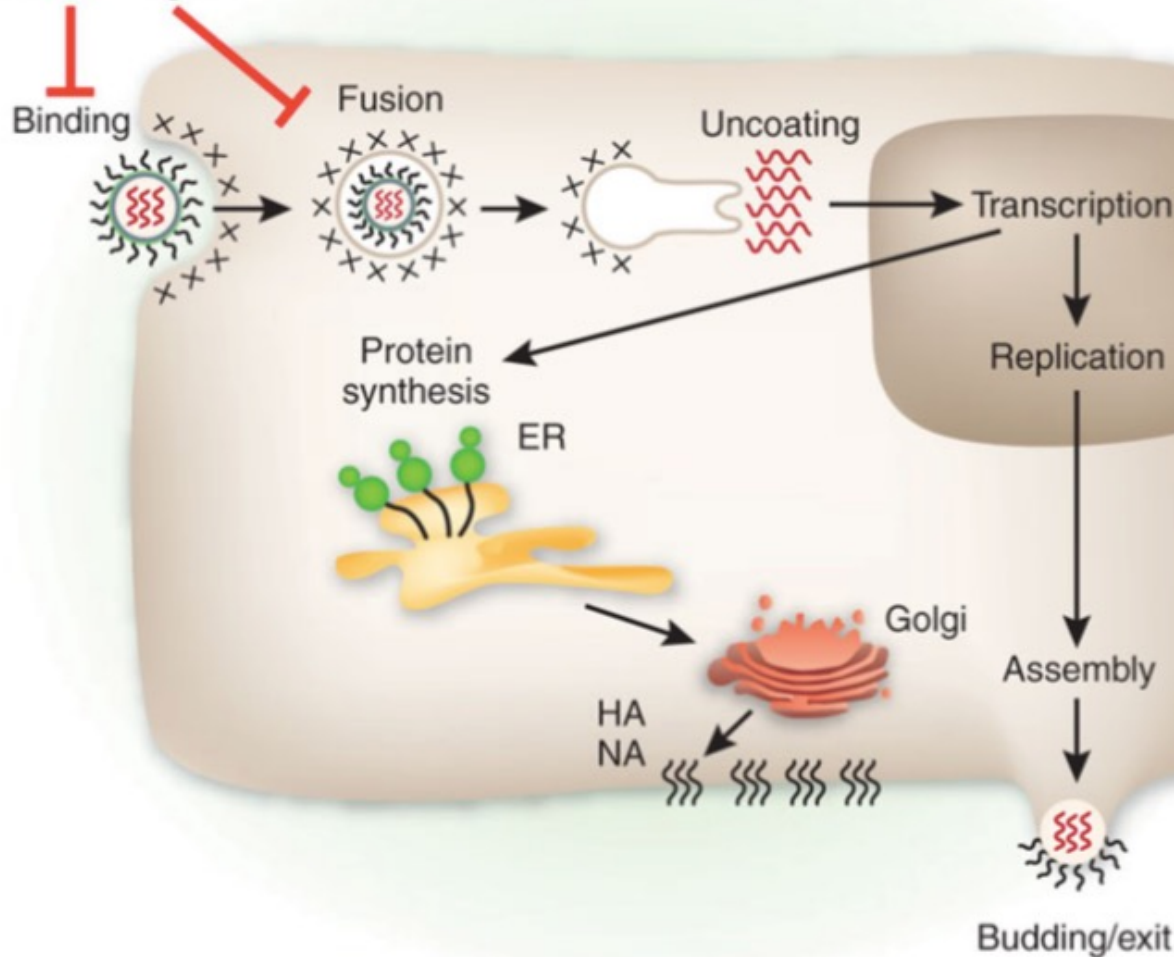
- I correlati di protezione nell'ambito di nuovi vaccini vengono stabiliti dai test clinici. Per valutarli si usano varie metodologie fra cui l'analisi dei valori di individui immuni ovvero individui che abbiano naturalmente superato la malattia e ne siano risultati immuni in seguito.
- I correlati di protezione per vaccini già presenti ma che vengano implementati/cambiati nella formulazione o altro vengono stabiliti dall'OMS sulla base degli studi dei vaccini pre-esistenti. Questi valori sono considerati a livello di popolazione e non di individuo.

Tab. I. Correlati sierologici di protezione per vaccinazioni. Adattata da Plotkin, 2008 ¹.

Vaccino	Test	Correlato di protezione
Tetano	Neutralizzazione della tossina	0,01-0,1 UI/mL
Difterite	Neutralizzazione della tossina	0,01-0,1 UI/mL
Poliomielite	Neutralizzazione	diluizione 1:4-1:8
Epatite B	ELISA	10 mUI/mL
Morbillo	Microneutralizzazione	120 mUI/mL
Rosolia	Immunoprecipitazione	10-15 mUI/mL
Pneumococco coniugato (malattie invasive)	ELISA OPA	0,20-0,35 µg/mL diluizione 1:8
Haemophilus influenzae tipo b coniugato	ELISA	0,15 µg/mL
Influenza	Inibizione dell'emoagglutinazione (HAI)	diluizione 1:40
Epatite A	ELISA	10 mUI/mL
Varicella	ELISA FAMA	≥ 5 UI/ml diluizione 1:64

Influenza

Neutralizing antibodies



Kim Caesar

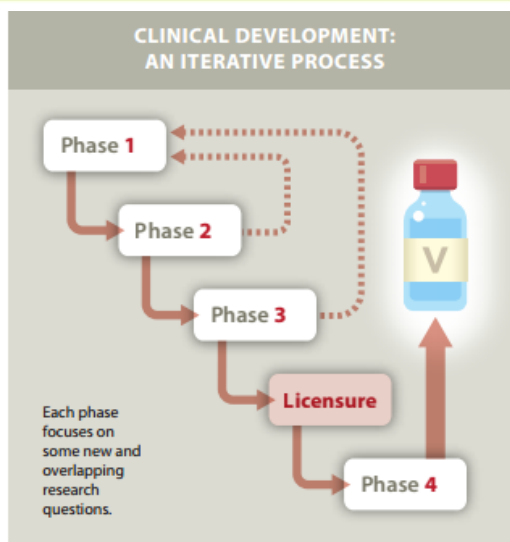
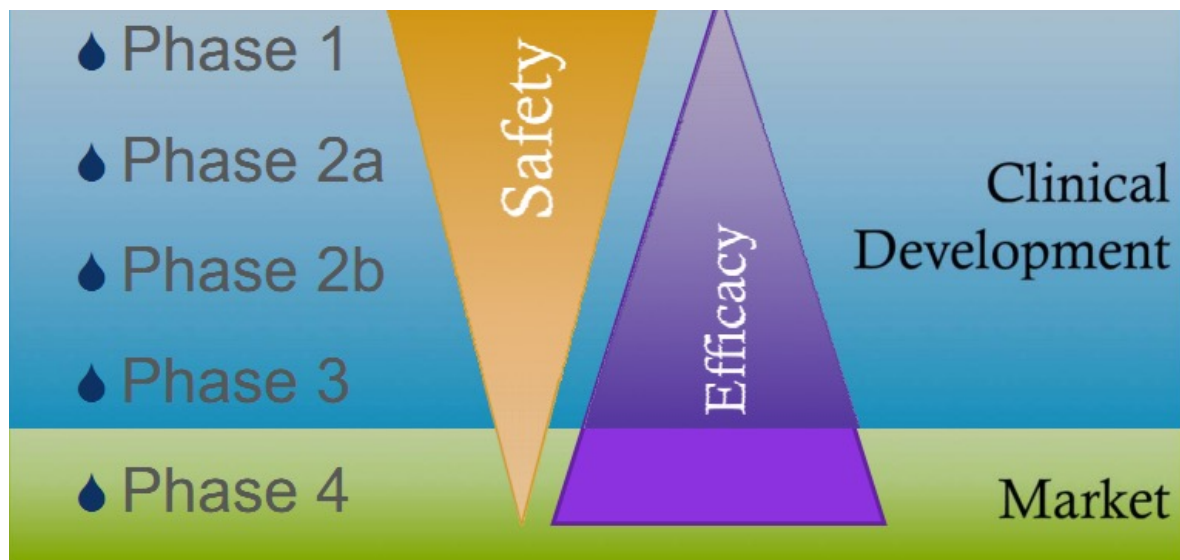
Neutralizing antibodies inhibit either binding to the host cell or fusion to the endosome



II.b. Studi klinici

Sicurezza vs efficacia

Studio dell'innocuità e dell'efficacia del prodotto *in vivo* **nell'uomo**



Trial clinico di fase 1

- Gruppo piccolo: **20-100 volontari sani** (in generale includendo i 2 sessi) (vaccini anti-cancro possono essere testati su pazienti malati di cancro)
- Eseguito **in Paesi industrializzati**
- Via di somministrazione stabilita
- **Focalizzato sulla sicurezza /tossicità del vaccino/adiuvante** nell'uomo
- Analisi della risposta immunitaria: il vaccino potrebbe essere efficace?

Utile per la scelta di:

- Dose dell'antigene
- Dose dell'adiuvante
- Programma di immunizzazione: Prime/Boost, intervalli di tempo



Sicurezza confermata



Fase 2

NOVAVAX COVID

A Vaccine Regimens

Vaccine Group	No. of Participants		Day 0		Day 21 (+5 days)	
	Randomized	Sentinel	rSARS-CoV-2	Matrix-M1 adjuvant	rSARS-CoV-2	Matrix-M1 adjuvant
A	25	—	0	0	0	0
B	25	—	25 μ g	0	25 μ g	0
C	25	3	5 μ g	50 μ g	5 μ g	50 μ g
D	25	3	25 μ g	50 μ g	25 μ g	50 μ g
E	25	—	25 μ g	50 μ g	0	0

B Key Trial Timings

Procedure	Screening	Day									
		0	7	21	28	35	49	105	189	386	
Vaccination		X		X							
Blood sample: safety	X		X	X	X						
Blood sample: immunogenicity		X	X	X	X	X	X	X	X		
Nasal swab	X					X					
Reactogenicity		←→		←→							
Unsolicited adverse event		←→									
Medically attended adverse event: All/related		←→								←→	
Serious adverse event or adverse event of special interest		←→									

Trial clinico di fase 2

- Gruppo leggermente più grande: **20-300 volontari sani o a rischio**
- Gruppi organizzati random
- Possibilità di fare un secondo trial di fase 2 (2a e 2b)

- **Sicurezza** del vaccino
 - Conferma della fase 1
- **Efficacia del vaccino:** il vaccino sembra efficace?
 - Risposta immunitaria / Immunogenicità
 - Correlati di protezione (confermati/nuovi)

I problemi durante lo sviluppo di un vaccino avvengono spesso nel corso del trial di fase 2

→ Il vaccino non funziona come/quanto il previsto

→ Vaccino o adiuvante con effetti secondari

Sicurezza confermata

Efficacia significativa



Fase 3

Trial clinico di fase 3

- Gruppo grande: **>1000 volontari a rischio**
- **Popolazione bersaglio**
- **Diversi siti**
- Gruppi organizzati random
- **Double-blind**

- **Sicurezza** del vaccino
- **Efficacia** del vaccino
 - dimostrata dalla diminuzione dell'incidenza della malattia nei vaccinati rispetto agli individui controllo
 - Il vaccino è realmente efficace?

➔ **Vaccino innocuo e efficace per un periodo determinato**

Licenza

Vaccino innocuo e efficace per un periodo determinato

Risultati presentati alla **New Drug Application (NDA)**



Richiesta dell'autorizzazione di messa sul mercato

all'agenzia nazionale di regolamentazione dei farmaci

FDA Food and Drug Administration → US

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) → Italia

Agenzia Nazionale di Sicurezza del farmaco (ANSM) → Francia



- In media ci vogliono 7 anni per completare i trial clinici dalla fase 1 alla fase 3 inclusa
- 10-15 totali di lavoro prima della commercializzazione!

Armonizzazione delle agenzie nazionali di regolamentazione del farmaco

- Funziona abbastanza bene in quasi tutti i Paesi industrializzati
- Presente in solo 1/4 dei Paesi in via di sviluppo
- Eterogenicità
- Difficoltà nella commercializzazione di vaccini prodotti all' estero
 - Produzione (GMP...)
 - Risultati clinici
 - Regolamentazione per trial clinici (challenge...)
- Al livello europeo: Agenzia europea per i medicinali
EMA= European Medicines Agency (potrebbe avvicinarci alla FDA)
Stabilita nel 1995
contributi finanziari dell'Unione europea e dell'industria farmaceutica
- Al livello mondiale: International Committee of Harmonization
- <http://www.ich.org/home.html>



Chrome Archivio Modifica Visualizza Cronologia Preferiti Persone Scheda Finestra Guida Mer 23:56

ICH Official web site : ICH ich.org

ICH
harmonisation for better health

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search...

Welcome to the ICH Official Website

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of pharmaceuticals and develop ICH guidelines. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to increasingly global developments in the pharmaceutical sector and these ICH guidelines are applied by a growing number of regulatory authorities. ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective and high quality medicines are developed, and registered and maintained in the most resource efficient manner whilst meeting high standards. Since its announcement of organisational changes in October 2015, ICH has grown as an organisation and now includes 16 Members and 32 Observers.

ICH MC Chair and Vice Chair

Dr. Theresa Mullin (FDA, United States) and Dr. Nobumasa Nakashima (MHLW/PMDA, Japan) were re-elected by the ICH Management Committee as Chair and Vice Chair respectively to serve a one-year term.

ICH Guideline Database

Search tools are available for easy retrieval of information on ICH Guidelines:

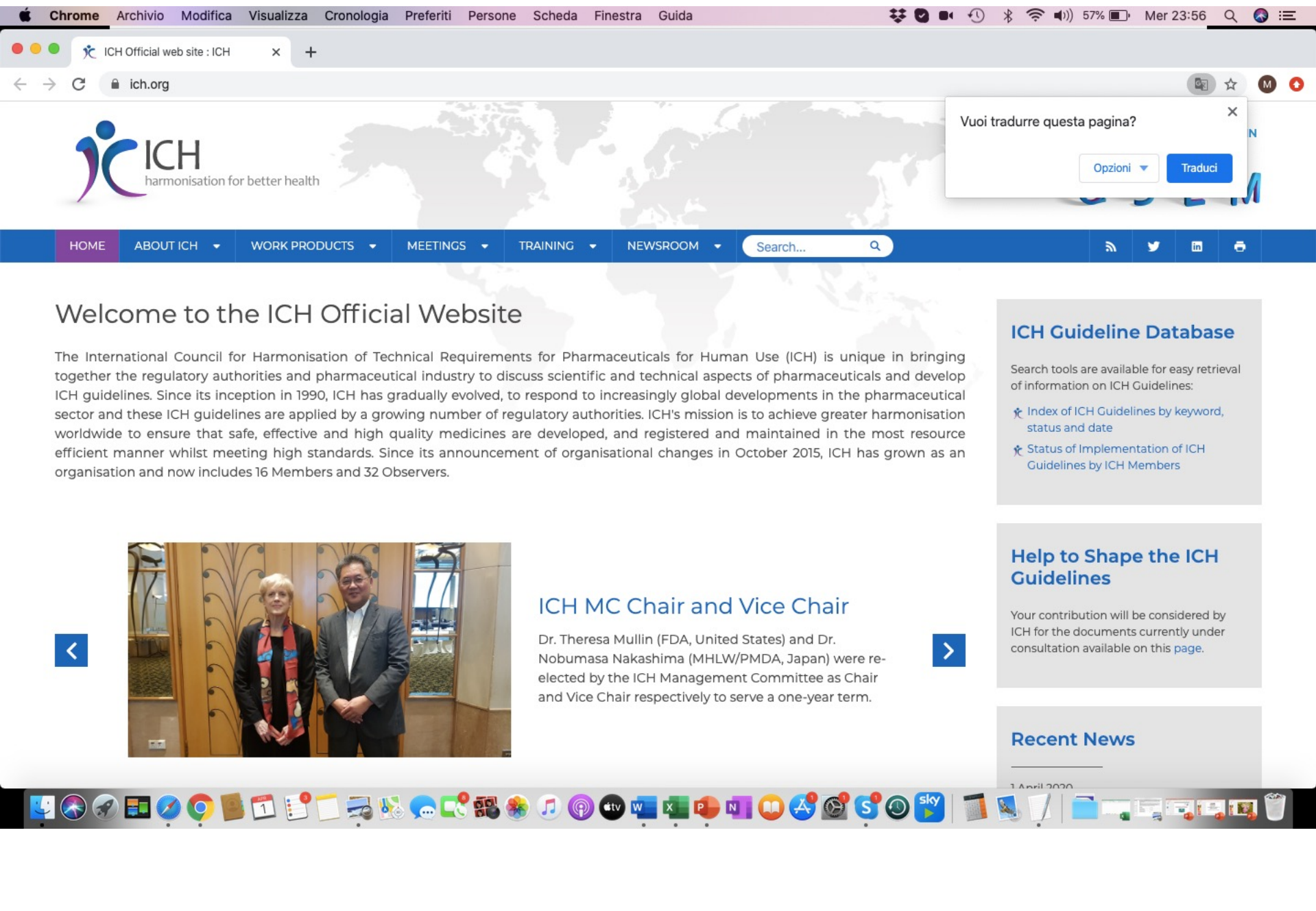
- Index of ICH Guidelines by keyword, status and date
- Status of Implementation of ICH Guidelines by ICH Members

Help to Shape the ICH Guidelines

Your contribution will be considered by ICH for the documents currently under consultation available on this [page](#).

Recent News

1 April 2020





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Cookies

This site uses cookies to offer you a better browsing experience. Find out more on [how we use cookies and how you can change your settings](#).

I accept cookies [↗](#) I refuse cookies [↗](#)


 Search

- Medicines ▾
- Human regulatory ▾
- Veterinary regulatory ▾
- Committees ▾
- News & events ▾
- Partners & networks ▾
- About us ▾



NOVEL CORONAVIRUS | PUBLIC HEALTH

- 

NOVEL CORONAVIRUS | PUBLIC HEALTH

Chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes
- 

NOVEL CORONAVIRUS | PUBLIC HEALTH

Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development
- 

STRATEGY | REGULATORY SCIENCE

The future of regulatory science

Trial clinico di fase 4 = Sorveglianza post-licenza

- Test dell'efficacia del vaccino a lungo termine
- Importanza dello **studio epidemiologico** (es: *S.pneumoniae* e PCV-7)

➤ **Sicurezza/Innocuità → farmacovigilanza**

- Rilevare effetti secondari
- Studi clinici pre licenza non sono sufficienti
 - Effetti rari
 - Effetti con insorgenza ritardata
 - Effetti in sottogruppi di persone non incluse nei trial clinici

Sorveglianza continua della sicurezza del vaccino commercializzato

- *Rilevazione*
- *Investigazione (medico, clinica, campioni, effetti simili...)*
- *Analisi (causa, lotto...)*
- *Comunicazione (produttore, agenzia AIFA, ministero della salute, global association, pubblico...)*

Effetti secondari

AEFI: Adverse Events Following Immunization

- Esistono molti
- effetti secondari diversi
 - Dipendono dal tipo di vaccino
 - Dipendono dalla via di somministrazione
 - Dipendono dall'individuo
- 5 categorie:
 - Vaccine product-related reaction
 - Vaccine quality defect-related reaction
 - Immunization error-related reaction
 - Immunization anxiety-related reaction
 - Coincidental event
 - il più difficile da individuare!
 - (Autismo/thimerosal, HepB/sclerosi)

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/>

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-thimerosal-color-office.pdf>

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/history/hepb-faqs.html>

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/

Chrome Archivio Modifica Visualizza Cronologia Preferiti Persone Scheda Finestra Guida

WHO | Adverse events following x Posta in arrivo (4.632) - maria.br x 7 SAPIENZA Università di Roma - x +

who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/

inglese italiano x

Google Translate

Home Health Topics Countries Newsroom Emergencies

Global Vaccine Safety

- Global Vaccine Safety
- Global Vaccine Safety Initiative
 - Detection
 - Investigation
 - Communication
 - Tools and methods
 - Regulatory framework
 - Technical support and trainings
 - Global analysis and response
 - Public-private information exchange
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety
- Reference documents and publications

Adverse events following immunization (AEFI)

As vaccine-preventable infectious diseases continue to decline, people have become increasingly concerned about the risks associated with vaccines. Furthermore, technological advances and continuously increased knowledge about vaccines have led to investigations focused on the safety of existing vaccines which have sometimes created a climate of concern.

Adverse event following immunization is any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine. If not rapidly and effectively dealt with, can undermine confidence in a vaccine and ultimately have dramatic consequences for immunization coverage and disease incidence.

Alternatively, vaccine-associated adverse events may affect healthy individuals and should be promptly identified to allow additional research and appropriate action to take place. In order to respond promptly, efficiently, and with scientific rigour to vaccine safety issues, WHO has established a Global Advisory Committee on Vaccine Safety.

Key points

- There is no such thing as a "perfect" vaccine which protects everyone who receives it AND is entirely safe for everyone.
- Effective vaccines (i.e. vaccines inducing protective immunity) may produce some undesirable side effects which are mostly mild and clear up quickly.
- The majority of events thought to be related to the administration of a vaccine are actually not due to the vaccine itself - many are simply coincidental events, others (particularly in developing countries) are due to human, or programme, error.
- It is not possible to predict every individual who might have a mild or serious reaction to a vaccine, although there are a few contraindications to some vaccines. By following contraindications the risk of serious adverse effects can be minimized.

https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/framework/en/

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/>

U-Gov Single Sign On - WebMail PEC - RaiPlay, il nu...browser e app IPAdmin - Ute...e Strutturato Socrates Organizer GOMP - smart...t - Workflow GOMP - smart...t - Workflow Collocamento ...di Milano

Thimerosal in Vaccines Thimerosal | Concerns | Vaccine Safety | CDC

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

A-Z Index

Search

Vaccine Safety

CDC > Vaccine Safety > Common Concerns

Home Vaccine Safety

- Safety Information by Vaccine +
- Common Concerns** -
 - Adjuvants
 - Autism +
 - Fainting (Syncope)
 - Febrile Seizures
 - Guillain-Barre Syndrome
 - Multiple Vaccines and the Immune System

Thimerosal in Vaccines

Thimerosal is a mercury-based preservative that has been used for decades in the United States in multi-dose vials (vials containing more than one dose) of medicines and vaccines. There is no evidence of harm caused by the low doses of thimerosal in vaccines, except for minor reactions like redness and swelling at the injection site. However, in July 1999, the Public Health Service agencies, the American Academy of Pediatrics, and vaccine manufacturers agreed that thimerosal should be reduced or eliminated in vaccines as a precautionary measure.

Thimerosal contains ethylmercury.

Mercury is a naturally occurring element found in the earth's crust, air, soil, and water. Two types of mercury to which people may be exposed — methylmercury and ethylmercury — are very different.

Methylmercury is the type of mercury found in certain kinds of fish. At high exposure levels methylmercury can be toxic to people. In the United States, federal guidelines keep as much

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-thimerosal-color-office.pdf>

Understanding Thimerosal, Mercury, and Vaccine Safety

Last reviewed February 2013

- Thimerosal is a mercury-containing compound that prevents the growth of dangerous bacteria and fungus. It is used as a preservative for flu vaccines in multi-dose vials, to keep the vaccine free from contamination. Thimerosal is also used during the manufacturing process for some vaccines to prevent the growth of microbes.
- In 1999, as a precautionary measure, the U.S. Public Health Service recommended removing thimerosal as a preservative from vaccines to reduce mercury exposure among infants as much as possible.
- Today, except for some flu vaccines in multi-dose vials, no recommended childhood vaccines contain thimerosal as a preservative.

➤ For more information on vaccines, vaccine-preventable diseases, and vaccine safety:
<http://www.cdc.gov/vaccines/conversations>

| questions and answers |

What is thimerosal? Is it the same as mercury?

Thimerosal is a compound that contains mercury. Mercury is a metal found naturally in the environment.

Why is thimerosal used in some vaccines?

Because it prevents the growth of dangerous microbes, thimerosal is used as a preservative in multi-dose vials of flu vaccines, and in two other childhood vaccines, it is used in the manufacturing process. When each new needle is inserted into the multi-dose vial, it is possible for microbes to get into the vial. The preservative, thimerosal, prevents contamination in the multi-dose vial when individual doses are drawn from it. Receiving a vaccine contaminated with bacteria can be deadly.

For two childhood vaccines, thimerosal is used to prevent the growth of microbes during the manufacturing process. When thimerosal

Science Summary: CDC Studies on Thimerosal in Vaccines

The evidence is clear: thimerosal is not a toxin in vaccines, but merely a preservative, preventing contamination, that has been used in vaccines for decades. This fact sheet provides a summary of thimerosal-related studies that were conducted by CDC or with CDC's involvement.

Study	Summary and Citation
<p>Brain function, behavior, language, coordination and thimerosal</p> <p>Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7-10 years later</p>	<p>This study assessed whether prenatal thimerosal exposure or thimerosal exposure between birth and 7 months of age was associated with seven specific neuropsychological outcomes in children ages 7-10 years. The study found no associations with thimerosal and general intellectual functioning, verbal memory, fine motor coordination, executive functioning, behavior regulation and language. There was a small association between early thimerosal exposure and the presence of tics in boys, but no association among girls. It is necessary to perform additional studies examining the association between thimerosal and tics using more reliable and valid measures of tics.</p> <ul style="list-style-type: none"> Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, Mink JW, Thompson WW. Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7-10 years later. <i>Journal of Pediatric Psychology</i>. 2012 January/February; 37(1):106-118
<p>Thimerosal exposure in the womb and in infancy:</p> <p>Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism</p>	<p>This study compared children with Autism to those without, and looked at prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines. This study found no difference in exposure to thimerosal between children with and without Autism.</p> <ul style="list-style-type: none"> Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, et al. Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. <i>Pediatrics</i>. Epub 2010 Sep 13.
<p>Long-term results of thimerosal exposure</p> <p>Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines</p>	<p>CDC funded this follow-up study in Italy that compared neuropsychological outcomes of children who were randomly assigned to receive one of two forms of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTaP) in the first year of life: one containing thimerosal and the other containing 2-phenoxyethanol. Ten years after vaccination, the two groups were tested on 24 neuropsychological outcomes. Results show that thimerosal in vaccines is not harmful to children.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, et al. Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines. <i>Pediatrics</i> 2009;123(2):475-482.
<p>Thimerosal in US, UK, and Denmark</p> <p>Thimerosal-containing vaccines: evidence versus public apprehension</p>	<p>Three large epidemiological studies that analyzed data from US health maintenance organizations, the UK General Practice Research Database, and the entire country of Denmark failed to find an association between exposure to thimerosal-containing vaccines and autism.</p> <ul style="list-style-type: none"> DeStefano F. Thimerosal-containing vaccines: evidence versus public apprehension. <i>Expert Opinion Drug Safety</i>. 2009; 8(2):1-4.

<p>Thimerosal and Children's Flu Shots:</p> <p>Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age:</p> <p>Examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine</p>	<p>This study measured the proportion of injection site reactions (ISR), rash, and infections reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after testing three versions of an inactivated influenza vaccine (IIV) in children less than 2 years of age. The three versions of IIV included thimerosal-free, thimerosal-including, and ones in which the presence of thimerosal could not be determined. The study found no difference between the proportion of ISR, rash, or infections in all three versions of IIV.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ McMahon AW, Iskander JK, Haber P, Braun MM, Ball R. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age: Examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. <i>Vaccine</i>. 2008 Jan; 26(3):427-429.
<p>Thimerosal and neurodevelopmental disorders</p> <p>Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years</p>	<p>This study measured neurodevelopmental disorders in children. The study found only a few statistically significant associations between exposure from thimerosal and neuropsychological functioning. Results of this study show no link between thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders in children.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, et al. Early Thimerosal Exposure and Neuropsychological Outcomes at 7 to 10 Years. <i>N Engl J Med</i> 2007; 357:1281-1292.
<p>Thimerosal and health outcomes</p> <p>Safety of Thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases</p>	<p>This study looked for possible links between thimerosal-containing vaccines and a variety of health problems. CDC and research partners found statistically significant associations between thimerosal and language delays and tics. However, the associations were weak and were not consistent between study populations. The study found no link between thimerosal and Autism.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. <i>Pediatrics</i>. 2003 Nov; 112(5):1039-48.
<p>Effects of removing thimerosal</p> <p>Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association.</p> <p>Effects of removing thimerosal</p>	<p>This study compared the prevalence and incidence of autism in California, Sweden, and Denmark with average exposures to thimerosal-containing vaccines between the mid-1980s and the late-1990s. In California, thimerosal in vaccines increased throughout the 1990s. In contrast, Sweden and Denmark decreased thimerosal in the late 1980s and eliminated thimerosal in the early 1990s. In all three countries, the incidence and prevalence of autism increased significantly between the mid-1980s and the late 1990s. These findings indicate that increased exposure to thimerosal-containing vaccines is not responsible for increased rates of autism.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. <i>American Journal of Preventive Medicine</i>. 2003 Aug; 25(2): 101-106.
<p>Comparing outcomes with and without thimerosal</p> <p>Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association</p>	<p>In 1992, Denmark and Sweden stopped using thimerosal in vaccines. This study compared the rate of Autism in these countries before and after thimerosal was removed. In both countries, Autism rates increased between 1987 and 1999. If thimerosal exposure was related to Autism, one would expect that Autism rates would decrease after 1992 when children were no longer being exposed.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. <i>Am J Prev Med</i>. 2003 Aug;25(2):101-6.

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/history/hepb-faqs.html>

Safari File Modifica Vista Cronologia Segnalibri Finestra Aiuto

cdc.gov

U-Gov Single Sign On - WebMail PEC - RaiPlay, il nu...browser e app IPAdmin - Ute...e Strutturato Socrates Organizer GOMP - smart...t - Workflow GOMP - smart...t - Workflow Collocamento ...di Milano

Hepatitis B Vaccine and Multiple Sclerosis History | Concerns | Vaccine Safety | CDC

Vaccine Safety

CDC > Vaccine Safety > Common Concerns > Historical Vaccine Safety Concerns

Vaccine Safety

- Safety Information by Vaccine +
- Common Concerns** -
- Adjuvants
- Autism +
- Fainting (Syncope)
- Febrile Seizures
- Guillain-Barre Syndrome
- Multiple Vaccines and the Immune System
- Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)
- Thimerosal in Vaccines +

Hepatitis B Vaccine and Multiple Sclerosis

In 1998, some research caused concern that hepatitis B vaccination might be linked with multiple sclerosis (MS), a progressive nerve disease. Numerous studies have evaluated a possible relationship between hepatitis B vaccination and MS. A large body of scientific evidence now shows that hepatitis B vaccination does not cause or worsen MS.

- [What is multiple sclerosis?](#)
- [Does hepatitis B vaccination cause MS?](#)
- [What research has been conducted on vaccines and other autoimmune diseases?](#)
- [References](#)

What is multiple sclerosis (MS)?

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that affects the brain and spinal cord (central nervous system). In many cases, MS can cause permanent disability and even death.

It is unknown what exactly causes MS. The most common thought is that a virus or gene defect- or both- are to blame. Environmental factors may also play a role.

Multiple sclerosis (MS) affects women more than men. The disorder is most commonly diagnosed



Bollettino epidemiologico nazionale

Il ben

- chi siamo
- La storia del Ben

Bollettini precedenti

- 2019
- 2018
- 2017
- 2016
- archivio

Istruzioni per gli autori

ben@iss.it

Febbraio 2001

Brevi note - Sclerosi multipla e vaccino anti-epatite B

Le segnalazioni di casi o recidive di sclerosi multipla insorti dopo la vaccinazione contro l'epatite B hanno destato nel mondo scientifico e nell'opinione pubblica diverse preoccupazioni. Una sentenza della magistratura francese, che imputava al vaccino anti-epatite B l'insorgenza della sclerosi multipla, ha indotto nel 1998 il Ministero della Sanità francese a sospendere la campagna vaccinale che stava conducendo nelle scuole contro tale infezione.

Due studi caso-controllo, condotti all'interno di grandi coorti di soggetti seguite per alcuni anni, non hanno evidenziato alcuna associazione tra la vaccinazione anti-epatite B e l'insorgenza o recidive di sclerosi multipla.

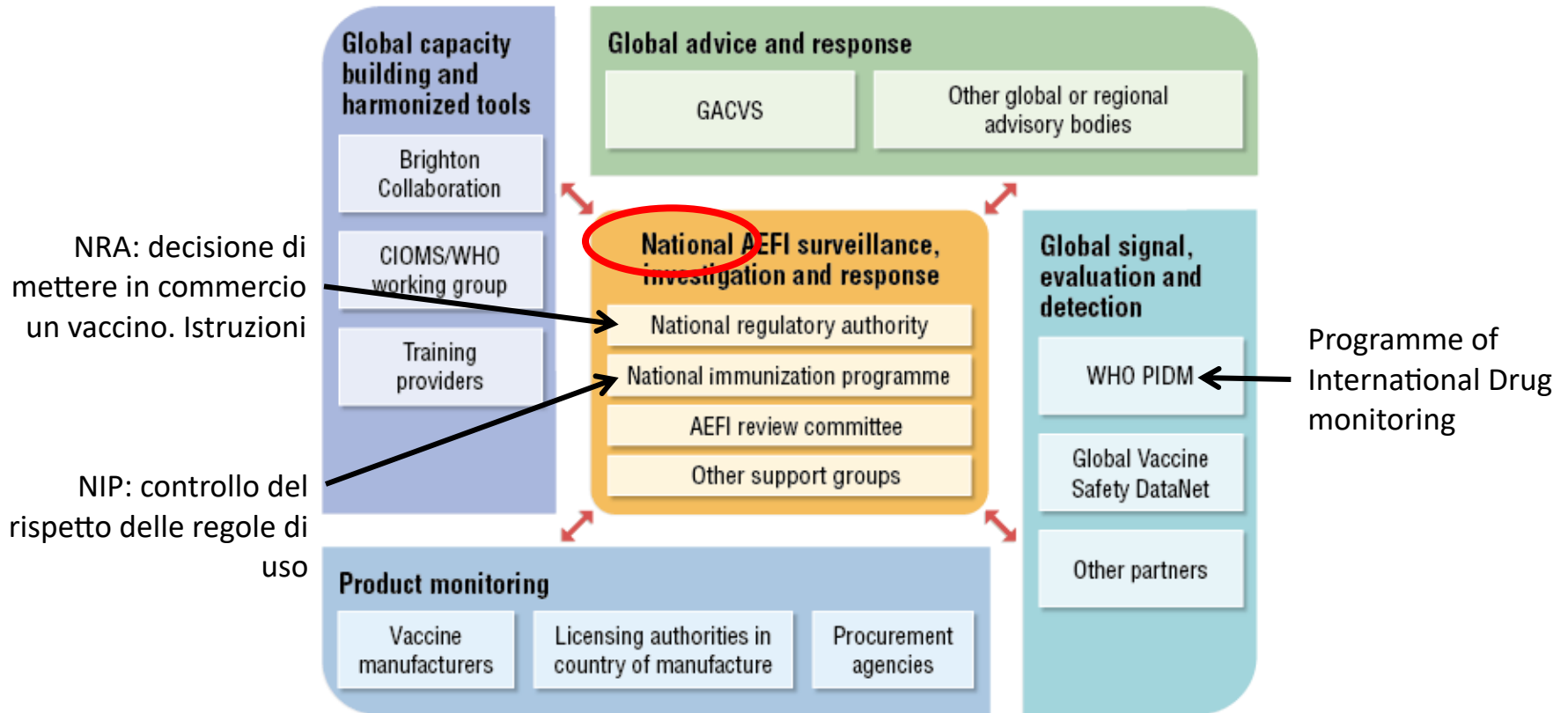
Il primo studio (1) è stato condotto su due coorti di infermiere seguite dal 1976 e dal 1989. Per ogni soggetto con sclerosi multipla sono stati selezionati come controlli 5 donne sane e una con tumore al seno. Nello studio sono state incluse 192 infermiere con sclerosi multipla e 645 controlli (tra donne sane e portatrici di tumore); l'odds ratio (OR) di sclerosi multipla associato alla vaccinazione anti-epatite B è risultato di 0,9 (IC 95% 0,5-1,6) senza riferimento temporale e 0,7 (IC 95% 0,3-1,8) entro due anni dall'insorgenza della malattia.

Per la realizzazione dell'altro studio (2) è stato utilizzato il database EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) con informazioni relative agli anni 1993-97. Lo studio è stato condotto su 643 soggetti eleggibili; l'OR di recidive di sclerosi multipla associato alla vaccinazione anti-epatite B è risultato essere di 0,67 (IC 95% 0,20-2,17).

I risultati negativi di questi due recenti studi forniscono un importante contributo riguardo l'assenza di una relazione causale tra la vaccinazione anti-epatite B e la comparsa o la riacutizzazione della sclerosi multipla.



Principali attori che intervengono nella farmacovigilanza

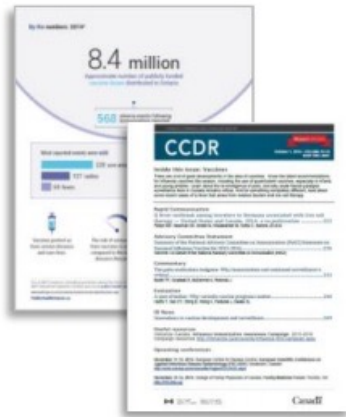


Components of a 21st Century global vaccine safety monitoring, investigation,



Detection and reporting

Investigation



Analysis



Interpretation



Dissemination and communication



AEFI surveillance cycle

Objectives of AEFI surveillance

- Identify problems ,if any, with vaccine lots/brands leading to vaccine reactions caused by vaccine.
- Detect, correct and prevent immunization errors.
- Prevent false blame arising from coincidental adverse events.
- Reduce incidence of injection reactions from anxiety or pain through education and messaging.
- Maintain confidence by addressing parent/community concerns, and raising awareness about vaccine risks.
- Estimate rates of AEFI occurrence in local population compared with trial and international data

Come viene valutato il nesso di causalità?

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa valuta la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili.

Nell'ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) che si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto della relazione temporale fra vaccinazione ed evento, della presenza di prove a favore o di possibili spiegazioni alternative dell'associazione, di evidenze di letteratura e farmacovigilanza e della plausibilità biologica.

La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contenenti informazioni adeguate può produrre 3 possibili interpretazioni:

- correlabile, per cui l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- non correlabile, per la presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento;
- indeterminata, in base alla quale l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti a effettuare la valutazione, in questa fase di transizione vengono categorizzate come non classificabili.

(per approfondimento:

http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1)

Bioetica e trial clinici

Un ramo della filosofia che prova a distinguere il buono e moralmente giusto rispetto ai comportamenti ritenuti cattivi o moralmente inappropriati

- 1847: First Code of Ethics dall' American Medical Association
Regolamentazioni sulla ricerca clinica nell'uomo
- Processo dei dottori a Norimberga in 1947
Sezione "esperimenti accettabili" chiamato Nuremberg code
Elenco di 10 regole da seguire nella ricerca sull'uomo
- Prima dichiarazione di Helsinki nel 1964 (OMS)
Gli interessi dell'individuo devono passare prima di quelli della scienza e della società
- Regolamentazione aggiornata regolarmente



