

Ema "risponde" alle nostre richieste di chiarimenti relativi alle analisi metagenomiche

VACCINEGATE STAFF CORVELVA 06 AGOSTO 2018



Vi riportiamo integralmente lo scambio di email tra Corvelva ([qui il link della eMail inviata ad EMA](#)) ed EMA in reazione alle recenti analisi ([qui il link delle analisi](#)). Alla risposta ottenuta seguono le nostre considerazioni.

Sarà ora nostra cura dare seguito, richiedendo le basi scientifiche supportate da studi clinici e pubblicazioni a supporto delle considerazioni di assenza di rischio che ci hanno riportato.

Risposta EMA

Gentile signor Donolato

Grazie per la sua email del 16 luglio 2018 in cui esprime preoccupazione a riguardo della qualità di diversi vaccini europei.

In risposta alla sua preoccupazione che alcuni vaccini siano contaminati con DNA cellulare o virale, prego notare che come per tutti i medicinali biologici, i vaccini possono contenere quantità residuali di frammenti di DNA che originano dal processo usato per la loro produzione e che non sono considerati contaminanti ma sostanze residue.

Ogni sostanza residua risultante dalla produzione viene attentamente valutata dai regolatori durante la revisione delle autorizzazioni al commercio e ridotti a livelli accettabili.

EMA prende molto seriamente il suo ruolo nella Protezione della salute pubblica. Come per ogni medicinale autorizzato in seguito ad una valutazione scientifica da parte di Ema, la qualità, sicurezza ed efficacia dei vaccini è attentamente valutata in accordo con le richieste legislative prima che venga rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

In più EMA monitora tutti i medicinali già sul mercato, e così pure per la qualità, sicurezza ed efficacia di tutti i vaccini che sono costantemente monitorate dopo l'autorizzazione.

In riferimento al Priorix Tetra, Vivotif, e Measles Live Vaccine BP, questi sono vaccini con rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nei paesi membri tramite procedura di autorizzazione nazionale e non via EMA.

Se volete ottenere ulteriori informazioni sui vaccini autorizzati a livello nazionale dovrete contattare l'autorità competente Nazionale nello stato di vostro interesse. I contatti delle autorità nazionali sono disponibili qui http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&murl=menus/partners_and_networks/partners_and_networks.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63.

E' da notare che la Farmacopea Europea descrive gli standard ufficiali di qualità che i produttori devono rispettare per le materie prime utilizzate nella produzione dei medicinali.

In particolare, il capitolo 5.2.3 sui substrati cellulari nella produzione dei vaccini per uso umano, contiene informazioni sul tipo di linee cellulari che devono essere usate e le loro caratteristiche tecniche e specifiche.

Secondo il capitolo 5.2.3 un limite superiore accettabile per i residui di DNA cellulare estraneo (che è prodotto-specifico e dipende da molti fattori, inclusi la natura del substrato cellulare/prodotto e le caratteristiche del processo di produzione, ect), deve essere stabilito solo quando il processo di produzione utilizza certe linee cellulari con capacità di moltiplicazione illimitata in vitro (per esempio linee cellulari continue).

Come stabilito nello stesso capitolo "per vaccini prodotti nelle linee cellulari continue, siano esse tumorigeniche o no, la valutazione del rischio e l'attenuazione del rischio devono essere fatti per valutare la qualità del substrato cellulare, per definire i criteri accettabili per i residui di DNA cellulare estraneo nel prodotto finale, e per valutare la presenza delle proteine cellulari".

Basandosi sulle informazioni pubblicate, Priorix Tetra contiene ceppi di virus prodotti separatamente in cellule di embrione di pollo (parotite e morbillo) o MRC-5 cellule diploidi umane (rosolia e varicella).

Le linee usate per Priorix Tetra includono cellule diploidi umane che non possono dividersi illimitatamente (non continue).

E' da notare che per la Farmacopea Europea le MRC-5 sono riconosciute come non tumorigeniche, come dimostrato da decenni di utilizzo e controlli, quindi ad esse non si applica un limite superiore.

Vi invitiamo a vedere anche il documento WHO "Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterisation of cell banks (2013)" che fornisce una estesa chiarificazione sui rischi associati ai vari tipi di cellule usate nella produzione dei vaccini, ed ancora una volta conferma che le linee cellulari diploidi sono state usate con successo per molti anni nella produzione dei vaccini virali e residui di DNA cellulare derivato da queste cellule non sono state (e non sono) considerate portare alcun rischio significativo (link: http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_978_Annex_3.pdf?ua=1)

Riguardo al fatto che le varianti genetiche inficino sicurezza ed efficacia, è da notare che modificazioni nella sequenza genomica di un virus non necessariamente hanno un impatto sulle determinanti antigeniche necessarie per stimolare la risposta immunitaria desiderata nell'uomo. Analogamente, il mantenimento dell'attenuazione dei virus contenuti in questi vaccini verrà verificato durante il processo di revisione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tutti i vaccini autorizzati in EU sono testati a priori per il rilascio del lotto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione usando metodiche approvate che hanno dimostrato di essere adeguate nel determinare la potenza (cioè l'attività biologica) di tutte le sostanze contenute.

Inoltre, tutti i vaccini approvati da EMA e molti di quelli approvati a livello nazionale, richiedono di essere testati prima del rilascio del lotto, da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, per permettere all'azienda di commercializzare il lotto in uno specifico territorio.

Per maggiori info <https://www.edqm.eu/en/batch-release-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives> .

In riferimento ad Infanrix Hexa, che è autorizzato da EMA, si tratta di un vaccino che contiene tre poliovirus inattivati in aggiunta ad altri antigeni.

Il test di rilascio di questo vaccino è fatto in linea con le disposizioni WHO e Farmacopea Europea, che includono il test dell'attività biologica della polio.

Questo è fatto misurando l'antigene D (l'antigene D della polio stimola gli anticorpi neutralizzanti).

La polio è un virus a RNA e, come da valutazione scientifica, (link http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf), il DNA cellulare estraneo è virtualmente eliminato durante il processo di purificazione. In questo caso le cellule estranee sono le cellule VERO, una linea cellulare continua isolata da cellule epiteliali di scimmia. Ne segue che il DNA non contribuisce all'effetto di questo vaccino, ma tutti gli antigeni necessari per il suo effetto sono di fatto presenti."

Considerazioni Corvelva

Innanzitutto non ci sorprende il rimando ad Aifa, ma crediamo che l'ente regolatore europeo abbia pur sempre un ruolo che non può essere "glissato" semplicemente scaricando le responsabilità su quello nazionale. La questione insomma dovrebbe essere comunque di loro interesse, e una interrogazione all'Aifa la potrebbero fare pure loro, a ben vedere...se volessero.

In secondo luogo, restiamo quantomeno perplessi rispetto alla mancanza di regolamentazione rispetto al quantitativo di Dna presente nei vaccini: le linee guida (fatte da loro) potranno pure aver stabilito che queste linee cellulari non abbiano necessità di limiti quantitativi, ma la cosa è di per sé sconcertante in quanto non ci risultano (né loro li indicano) pubblicazioni e studi di innocuità di tali "residui"(alla faccia dei residui, vorremmo sottolineare, si tratta di DNA

fetale umano proveniente da un genoma intero e non di frazioni trascurabili!!!), nonostante nella nostra prima comunicazione avessimo già sollevato il problema scrivendo "in quanto non risultano disponibili in letteratura, nè sono stati forniti dall'EMA, dati sull'assenza di pericolosità associata all'esposizione a questo tipo di contaminazioni", Ema anche qui non riporta risposte concrete sostenute da pubblicazioni, non cita alcuno studio ma solo regolamentazioni. Ebbene queste regolamentazioni da dove traggono sostegno scientifico? Questa è la domanda a cui ci aspettiamo una risposta! Queste affermazioni dell'EMA non sono supportate da alcuno studio scientifico sulla sicurezza delle linee cellulari diploidi, né da pubblicazioni specifiche (cioè studi di clinici di sicurezza tra popolazioni non vaccinate e vaccinate con vaccini prodotti con queste linee cellulari). Pertanto, secondo il metodo scientifico condiviso, mancano di fatto studi appropriati che giustifichino di non stabilire una soglia massima di tollerabilità per questi tipi di impurezze.

Per quanto concerne le conclusioni in merito ad Infanrix hexa riguardo al poliovirus, si sta già provvedendo a verificare la presenza di antigene-D, attendiamo i risultati per stabilire se i vaccini risultino o meno conformi da questo punto di vista. Comunque, dalle analisi effettuate è risultata l'assenza (cioè la non rilevabilità con il metodo strumentale utilizzato) dei virus della poliomielite. Tale assenza, sulla base di quanto riportato nella scheda tecnica e nella valutazione scientifica fatta dall'EMA, non è giustificabile, in quanto si fa sempre riferimento alla presenza degli antigeni virali quali agenti responsabili della risposta immunitaria.

In generale, questa risposta non è a nostro avviso sufficiente ed anzi risulta carente di evidenze scientifiche, e di fatto rimbalza la nostra richiesta in merito alle verifiche da svolgersi ed alle considerazioni in merito alla affidabilità e sicurezza dei vaccini analizzati.

L'associazione comunque sta per depositare un esposto, dal momento che gli enti regolatori sembrano disinteressarsi dei non pochi problemi sollevati.