

Dott.ssa Rita CELLI
Medico Chirurgo
Specialista Medicina Legale e delle Assicurazioni
Perfezionata in Psicopatologia Forense

Già Consulente della Commissione d'inchiesta –Effetti dell'Uranio Impoverito, nanoparticelle e vaccini sulla popolazione militare impiegata nelle missioni di pace– della Camera dei Deputati (XVII Legislatura)

Studio Medico Legale
Presso Casa di Cura S. Caterina da Siena
Via Villa della Regina n. 19 – 10131 TORINO
Cell. (+39) 327 3788608
e-mail cellirita1@gmail.com
Pec rita.celli.zzsy@at.omceo.it

SENATO DELLA REPUBBLICA

SEDUTA COMMISSIONE IGIENE E SANITA'

Giovedì 15 novembre 2018, ore 08:50

Audizione informale della Dr.ssa Rita Celli nell'ambito dell'esame del disegno di legge nn. 770 e connesso (disposizioni in materia di prevenzione vaccinale).

Ante omnia ci si scusa per la stringatezza con la quale saranno affrontati gli argomenti che si considerano ipoteticamente rilevanti nell'ambito della valutazione richiesta, in funzione della finalità di questa audizione.

Purtroppo, i tempi eccezionalmente ristretti tra convocazione e audizione, nonché precedenti, inderogabili impegni assunti con l'Autorità Giudiziaria che si sono frapposti nello iato temporale specifico, non hanno consentito di circoscrivere al meglio i confini entro i quali ci è stato chiesto di intervenire.

Avvieremo la nostra esposizione dal punto in cui si è giunti attraverso le attività svolte dalla Commissione Parlamentare d'inchiesta sui casi di morte e di gravi malattie che hanno colpito il personale italiano impiegato in missioni militari all'estero, nei poligoni di tiro e nei siti di deposito di munizioni, in relazione all'esposizione a particolari fattori chimici, tossici e radiologici dal possibile effetto patogeno e da somministrazione di vaccini, con particolare attenzione agli effetti dell'utilizzo di proiettili all'uranio impoverito e della dispersione nell'ambiente di nanoparticelle di minerali pesanti prodotte dalle esplosioni di materiale bellico e a eventuali interazioni.

Ci si soffermerà sui dati tecnici medico legali emersi dalle attività del gruppo di lavoro creato in seno alla Commissione d'inchiesta al fine di approfondire la valutazione sulle conseguenze delle vaccinazioni, estrapolando i soli dati interfacciabili con la popolazione civile.

Posto che i vaccini utilizzati per marca, dose e frequenza di somministrazione sono quelli disponibili e reperibili sul territorio nazionale in base alle norme dettate dalla farmacopea vigente.

Per ogni tipologia vaccinale ci si attiene alla scheda tecnica che accompagna il prodotto, così come autorizzata dal Ministero della Salute e dall'AIFA.

Eventuali aggiornamenti e modifiche sono recepiti e riportati attraverso periodiche rivalutazioni della scheda stessa.

Ancora a tale generico riguardo, si richiama il principio fissato dalla sentenza della Corte costituzionale n. 258 del 20 giugno 1994, a mente della quale “proprio per la necessità – già sottolineata – di realizzare un corretto bilanciamento tra la tutela della salute del singolo e la concorrente tutela della salute collettiva, entrambe costituzionalmente garantite, si renderebbe necessario porre in essere una complessa e articolata normativa di carattere tecnico – alivello primario attesa la riserva relativa di legge, ed eventualmente a livello secondario integrativo – che, alla luce delle conoscenze scientifiche acquisite, individuasse con la maggiore precisione possibile le complicanze potenzialmente derivabili dalla vaccinazione e determinasse se e quali strumenti diagnostici idonei a prevederne la concreta verificabilità fossero praticabili su un piano di effettiva fattibilità.

Posto ciò, è opportuno individuare i possibili effetti avversi e i rischi legati a condizioni specifiche.

Allergie ai componenti del vaccino.

Immunosoppressione (prevalentemente i vaccini a virus vivi o attenuati) da associazioni di vaccini.

Iperimmunizzazione. Scongiurabile attraverso la titolazione degli anticorpi specifici.

Autoimmunità. Valutabile attraverso test mirati alla determinazione di marcatori specifici, la predisposizione genetica alle malattie autoimmuni.

Sarebbe opportuno affiancare alla norma Linee Guida al fine di integrare i controlli pre- e post-vaccinali che tengano in considerazione l'intervallo di tempo relativo all'immunosoppressione e quali combinazioni vaccinali incrementino il rischio di immunodepressione.

Andrebbe valutato, prima della somministrazione, il rischio concreto di contrarre quella determinata patologia infettiva/diffusiva, sulla base di dati statistico-epidemiologici e parlo in rapporto sia alla percentuale di successo di immunizzazione garantita dal vaccino, sia alla percentuale di eventi avversi ed effetti indesiderati.

Il rischio andrebbe valutato soprattutto nel caso di somministrazioni multiple ravvicinate allo scopo di identificare la reale esposizione complessiva a componenti residui che, pur essendo inferiori alle soglie massime accettabile per ogni singolo vaccino, potrebbero superare tali soglie in caso di vaccinazioni multiple.

Posto che i componenti residui possono sostanzialmente essere indicati nei seguenti: alluminio, squalene, proteine dell'uovo, formaldeide, caseina, lattosio, neomicina, albumina, lievito e altri, è stata rivolta specifica domanda all'E.M.A.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 March 2018
EMA/133566/2018

European Medicines Agency

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom An agency of the European Union **Telephone** +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555 **Send a question via our website** www.ema.europa.eu/contact

For most of the substances for which you requested information, there are no European mandatory limits for vaccines for human use. For any medicine or vaccine, all constituents and quantities used must be justified with appropriate clinical and safety data.

It is important to note that governments may sometimes use unauthorised vaccines to immunise military personnel after carrying out their own benefit-risk evaluation. In addition, the vaccines they use may not be intended for routine mass immunisation e.g. smallpox, and therefore have a completely different risk benefit balance to vaccines intended to be used for mass immunisation in the general population. In addition, levels of ingredients (apart from the active substance) in these vaccines are often different to those used in standard vaccines. This is because acceptable limits are determined on product specific basis and taking into account the overall benefits and risks of a particular vaccine.

Below, we provide you with several important references that provide guidance on the use of excipients, residuals, adjuvants and other constituents in medicines, including vaccines. After this, we provide information about some of the substances from your list where specific guidance or information applies.

1.1. Excipients

Many of the substances you mention are listed in the European Pharmacopoeia¹, a compendium which lists active substances and ingredients used to prepare

pharmaceutical products in Europe and which is used as an official reference for the quality control of medicines in Europe. For these substances compliance with the corresponding/equivalent monograph is expected.

In addition the ‘*Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product*’² describes the information that an applicant needs to submit in relation to excipients in the context of applications for marketing authorisations. For novel excipients (excipients that are being used for the first time) for example, full details of manufacture, characterisation and controls with cross references to supporting safety data should be provided.

1 <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>

2

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf

1.2. Residuals

Regarding residuals (process-related impurities) in the final product, the manufacturing procedure will influence the nature, range and amount of potential residual in the final product and purification processes must be in place to remove them.³

In general, during the evaluation of a vaccine, the purification procedures of the manufacturing process to remove residuals resulting from the manufacturing process (e.g. unwanted variants, host cell proteins, nucleic acids, media components, viruses and reagents used in the modification of the protein) to acceptable levels is thoroughly evaluated. For further information please refer to the Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission (scope excludes vaccines, but principles of the guidance may apply depending on the specific nature of the product).⁴

For certain residuals, testing of either the drug substance or the drug product may not be necessary and may not need to be included in the specifications if it can be demonstrated that controls are in place that ensure the removal of the residual to acceptable levels.⁵ Although, as stated above, specific uniform limits for most of the substances listed in your enquiry do not apply, there are requirements for product label warnings under specific circumstances for a number of substances.⁶ Additionally, there is guidance for the description in the product information of a number of commonly used excipients and presence of residual substances left from the manufacturing-process that might generate a safety/ toxicity concern (e.g. antibiotics, free formaldehyde).⁷ Many ingredients specified in your request, such as amino acids, are products of media fermentation and no specific uniform limits for these are applicable.

You may wish to consult the Material Safety Data Sheets for these substances to obtain information on their toxic levels. The European Food Safety Authority (EFSA) website,⁸ may also provide useful information on toxic levels of these substances when ingested orally.

Please find below additional information about some of the constituents from the list where information on their inclusion in medicinal products is covered by European guidance/monographs. The information given is not exhaustive and the key point to note is that, other than where specified, there are no uniform limits for these substances in vaccines.

3 Production And Quality Control Of Medicinal Products Derived By Recombinant DNA Technology

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003433.pdf

4 Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission- scope excludes vaccines, but principles of the guidance may apply depending on the specific nature of the product.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/04/WC500205447.pdf

5 ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products- note that conventional vaccines are excluded from the scope of this document, but principles may apply according to the specific product concerned.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002824.pdf

6 Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

6 Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_july_2013_rev_1.pdf and its Annex

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp

7 Guideline on quality aspects included in the product information for vaccines for human use. This link is the revised draft which is open for consultation

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500242956.pdf

8 <http://www.efsa.europa.eu/en/publications/>

There are certain constituents mentioned in the European Pharmacopoeia, for which limits do apply for human vaccines (aluminium, phenol, calcium, free formaldehyde). See monograph *Vaccines for human use*.⁹ Note also that specific limits for residual host cell DNA, host cell proteins (e.g. ovalbumin, or residual bovine serum albumin [BSA]) or other substances may be specified in vaccine-specific monographs of the Ph.Eur. Some examples are given below and these are not exhaustive. Also, note that these limits may not necessarily apply for combination vaccines, so specific combination-vaccine monographs of the Ph.Eur. also would need to be consulted. For any information regarding these, please contact the European Directorate for the quality of medicines and Healthcare (EDQM) which publishes the Ph.Eur.¹⁰

1.3. Host cell DNA and host cell proteins (HCPs)

There are no uniform mandatory European limits that apply to all medicinal products.¹¹ However, there are specific vaccine monographs in the European Pharmacopoeia which set limits for certain vaccines e.g. for inactivated, adsorbed hepatitis A vaccine (not combined with other vaccines), if a continuous cell line is used for virus propagation, the content of residual host-cell DNA should not be greater than 100 picograms in the equivalent of a single human dose. A similar limit is given for rotavirus vaccine (live, oral). For hepatitis B (rDNA) vaccine (not combined with other vaccines) for host-cell- and vector-derived DNA, if mammalian cells are used for production, not more than 10 picograms of DNA in the quantity of purified antigen equivalent to a single human dose of vaccine is permissible. A similar limit is also given for human papillomavirus vaccine (rDNA), smallpox vaccine (live), rabies vaccine prepared in cell culture and

cell-propagated influenza vaccines.

Additionally, in order to mitigate potential adverse effects (e.g. immunogenicity), HCP content should always be reduced to the lowest possible level. HCP clearance during the purification process must be assessed and the HCP content determined using an HCP assay that has been evaluated and validated for a given product. You should also consult specific monographs of interest from the European Pharmacopoeia as they may specify limits. For example, for influenza vaccine (live, nasal) and other egg-propagated influenza vaccines and mumps-measles-rubella vaccines, a limit for ovalbumin is specified of not more than 1 micrograms per human dose. For yellow fever vaccine (live) a maximum 5 micrograms of ovalbumin per human dose is set.

1.4. Thiomersal

E_M_A_e_v_a_l_u_a_t_e_d_t_h_e_s_a_f_e_t_y_o_f_t_h_e_p_r_e_s_e_r_v_a_t_i_v_e_t_h_i_o_m_e_r_s_a_l_o_n_a_n_u_m_b_e_r_o_f_o_c_c_a_s_i_o_n_s_.I_n_i_t_s_l_a_t_e_s_t_p_o_s_i_t_i_o_n_p_a_p_e_r_1_2_E_M_A's_s_c_i_e_n_t_i_f_i_c_c_o_m_m_i_t_t_e_e_,t_h_e_C_H_M_P_c_o_n_c_l_u_d_e_d_t_h_a_t_e_p_i_d_e_m_i_o_l_o_g_i_c_s_t_u_d_i_e_s_s_h_o_w_n_o_a_s_s_o_c_i_a_t_i_o_n_b_e_t_w_e_e_n_t_h_e_v_a_c_c_i_n_a_t_i_o_n_w_i_t_h_t_h_i_o_m_e_r_s_a_l_c_o_n_t_a_i_n_g_v_a_c_c_i_n_e_s_a_n_d_s_p_e_c_i_f_i_c_n_e_u_r_o_d_e_v_e_l_o_p_m_e_n_t_a_l_d_i_s_o_r_d_e_r_s_.E_M_A_r_e_e_m_p_h_a_s_i_s_e_d_t_h_a_t_i_m_m_u_n_i_s_a_t_i_o_n_w_i_t_h_v_a_c_c_i_n_e_s_c_o_n_t_a_i_n_g_t_h_i_o_m_e_r_s_a_l_c_o_n_t_i_n_u_e_s_t_o_o_f_f_e_r_o_u_t_s_t_a_n_d_i_n_g_b_e_n_e_f_i_t_s_t_o_t_h_e_g_e_n_e_r_a_l_p_o_p_u_l_a_t_i_o_n_,i_n_c_l_u_d_i_n_g_i_n_f_a_n_t_s_

9 Vaccines for human use monograph (Ph.Eur. 07/2017 0153) Aluminium (2.5.13): maximum 1.25 mg of aluminium (Al) per single human dose where an aluminium adsorbent has been used in the vaccine, unless otherwise stated. Calcium (2.5.14): maximum 1.3 mg of calcium (Ca) per single human dose where a calcium adsorbent has been used in the vaccine, unless otherwise stated.

Free formaldehyde (2.4.18): maximum 0.2 g/L of free formaldehyde in the final product where formaldehyde has been used in the preparation of the vaccine, unless otherwise stated.

Phenol (2.5.15): maximum 2.5 g/L in the final product where phenol has been used in the preparation of the vaccine, unless otherwise stated.

10 <https://www.edqm.eu/en/EDQM-contact-685.html>

11 DNA and host cell protein impurities, routine testing versus validation studies
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003322.pdf

12 Thiomersal: implementation of the warning statement relating to sensitisation
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003905.pdf

EMA noted that, during some manufacturing processes, the use of organic mercury compounds is necessary and in such cases, very small levels might be present in the

final product. Nevertheless, EMA re-iterated that, in line with the global goal of reducing exposure to mercury, the development of vaccines without thiomersal or with the lowest possible levels of thiomersal and other mercury containing preservatives should continue to be promoted. When the use of thiomersal as a preservative is necessary therefore, the levels are approved on a product-specific basis. For residual levels (i.e. below 40 nanograms of thiomersal) in the finished product, the CHMP considered that there is no scientific evidence suggesting that such levels could trigger hypersensitivity reactions.

According to the European Pharmacopoeia *Vaccines for human use*⁹ monograph, preservatives are normally only acceptable for use in multi-dose vaccines (whereas most vaccines approved for use in Europe are single-dose). It should be noted that sometimes, ingredients such as thiomersal and 2-phenoxyethanol which may be used as preservatives are often only present as a residual in the manufacturing process (e.g. where they have been used as an inactivating agent for a bacterium/virus in preparation of the active substance).

1.5. Lactose, other bovine-derived materials such as polysorbate and human serum albumin (SA)

The safety of bovine-derived materials used in the manufacture of vaccines is described in the *Questions and answers on bovine spongiform encephalopathies (BSE) and vaccines*¹³ and the parent guideline, *Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*.¹⁴ Regarding lactose, the milk used for lactose production must be collected under the same conditions as milk for human consumption. This is to ensure that milk comes from healthy animals, controlled by veterinary welfare systems.

Regarding polysorbate, many vaccines now use vegetable-sourced polysorbate. However, bovine-derived polysorbate is used in a small number of vaccines. Bovine serum is obtained only from countries with a negligible or controlled BSE risk and from animals which are fit for human consumption (see EMA scientific guideline¹³ for further requirements for bovine sera). Although EMA's scientific guideline does not specify a limit for any of these substances, there are sometimes limits for bovine serum albumin (BSA) specified for certain vaccines in the respective European Pharmacopoeia monograph e.g. vaccines containing inactivated polio antigens (50 ng per single human dose), hepatitis A vaccine (inactivated, adsorbed) depending on the product and the materials used for production, cell-propagated influenza vaccines, mumps vaccine, rabies vaccine prepared in cell culture, tick-borne encephalitis vaccine (inactivated). For varicella vaccine (live), a BSA maximum 0.5 µg per human dose is currently set. For shingles (herpes zoster) vaccine (live), a BSA limit of 0.65 µg per human dose is specified (see specific monographs for all vaccine types of interest).

According to the CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products (15) use of substitutes for human plasma-derived albumin is encouraged and should be considered as a long-term approach and for many products. However, even when human-plasma albumin is used, there are product-specific limits for its inclusion.

13

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500242954.pdf

14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf

15

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2011/06/WC500108071.pdf

1.6. Organic and inorganic impurities (listed as contaminants in your question)

For details about safe limits (permitted daily exposure) of organic impurities and inorganic impurities e.g., residual solvents and elemental impurities such as arsenic and other metals, see ICH Q3C16, and Q3D17. Note that ICHQ3D (elemental impurities) excludes vaccines, however the principles described may apply.

1.7. Aluminium as adjuvant

For your information, please note that the use of aluminium hydroxide and aluminium phosphate in vaccines as adjuvants (used to enhance the immune response) has been well established for many years. These substances are defined in the European Pharmacopoeia.(9) In particular, for vaccines for human use the pharmacopoeia specifies a maximum 1.25 mg of aluminium per single human dose when aluminium is used in this way, unless otherwise justified and approved for a specific product. Similar standards apply elsewhere in the world.

There are currently 17 vaccines for human use that have been approved through EMA (via the so-called centralised procedure), as well as many other vaccines authorised at national (Member State) level, that use aluminium hydroxide, aluminium phosphate or amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate as adjuvant.

The benefits of an adjuvant in a vaccine must be weighed against the risk of any adverse reaction inherent to it. The current attitude regarding risk-benefit of vaccination favours safety over efficacy when a vaccine is given to a healthy population. A final safety evaluation of the newly developed vaccine formulation can only be conducted on the basis of clinical trials.¹⁸

For further information on adjuvants please refer to the following webpage:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000904.jsp&mid=WC0b01ac058002956b

16 ICH Q3C (R6) Residual solvents

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500104258.pdf

17 ICH Q3D Elemental impurities

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180284.pdf

18 Adjuvants in vaccines for human use

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf

1.8. Squalene

Squalene is a component of some adjuvants that are added to vaccines to enhance the immune response. Since 1997, an influenza vaccine (FLUAD, Chiron) which contains about 10 mg of squalene per dose, has been approved in health agencies in several European countries. Squalene is present in the form of an emulsion and is added to

make the vaccine more immunogenic.¹⁹

¹⁹http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/en/

1.9. Latex and silicon

Latex is not a specific constituent of medicinal products, but certain packaging components e.g. rubber stoppers, may be manufactured using latex, therefore label warnings for potential allergic reactions are given. Silicon is not a specific constituent of medicinal products but is used to lubricate cartridges and syringes and prevent the medicinal product solution from interacting with the glass surface. The siliconisation process is controlled and potential leachables/extractables studied in individual product stability studies.

<https://ec.europa.eu/eusurvey/runner/AskEMA>

A questo proposito non si può ignorare quanto affermato recentemente dalla Corte di giustizia dell'Unione Europea (il testo della sentenza è citato a seguire).

In mancanza di consenso scientifico, il difetto di un **vaccino** e il nesso di causalità tra il difetto stesso e una malattia possono essere provati con un complesso d'indizi gravi, precisi e concordanti.

La prossimità temporale tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza di una malattia, l'assenza di precedenti medici personali e familiari del soggetto vaccinato e l'esistenza di un numero significativo di casi di repertorio relativi a manifestazione patologica specifica a seguito di somministrazioni similari possono eventualmente costituire indizi sufficienti a formare la prova.

IL FATTO

JW si sottopose tra la fine del 1998 e la metà del 1999 a vaccinazione contro l'epatite B (Sanofi Pasteur).

Nell'agosto del 1999 JW iniziò a manifestare sintomi neurologici che, nel novembre del 2000, portarono alla diagnosi di sclerosi multipla.

JW decedette nel 2011 per complicanze correlate alla patologia neurologica diagnosticata.

A far epoca dal 2006 era stata costituita una lite contro la casa farmaceutica Sanofi Pasteur al fine di ottenere il risarcimento del danno che JW affermava di aver patito a causa del vaccino.

La Cour d'Appel de Paris dichiarò, in breve, che non vi era consenso scientifico a favore dell'esistenza di un nesso di causalità tra la vaccinazione contro l'epatite B e l'insorgenza della sclerosi multipla. Ritenendo che fosse non dimostrato il nesso di causalità, respinse il ricorso.

La Cour de Cassation, dinanzi alla quale la sentenza della Cour d'Appel de Paris fu impugnata, si rivolse alla Corte di giustizia chiedendo se, nonostante l'assenza di consenso scientifico e tenuto conto del fatto che secondo la direttiva dell'Unione sulla responsabilità per danno da prodotti difettosi spetta al danneggiato provare il danno, il difetto e il nesso di causalità, il giudice potesse fondare il proprio giudizio su indizi

gravi, precisi e concordanti per ravvisare nel difetto del vaccino il nesso di causalità tra vaccino e malattia.

Nel caso in questione fu fatto riferimento, in particolare, alle eccellenti condizioni di salute pregresse di JW., alla mancanza di precedenti familiari e al criterio cronologico tra vaccinazione e comparsa di malattia.

Nella sentenza, la Corte considerò compatibile con la direttiva un regime probatorio che autorizzi il giudice, in mancanza di prove certe e inconfutabili, a concludere che sussistano sia un difetto del vaccino e un nesso di causalità tra quest'ultimo e una malattia sulla base di un complesso di indizi gravi, precisi e concordanti, qualora tale complesso di indizi consenta di ritenere, con un grado sufficientemente elevato di probabilità, che una simile conclusione corrisponda alla realtà.

Si desume che un regime probatorio del genere non comporta un'inversione dell'onere della prova gravante sul danneggiato, poiché spetta a quest'ultimo dimostrare i vari indizi la cui compresenza fornirà al giudicante la possibilità di convincersi della sussistenza del difetto del vaccino e del nesso di causalità tra il difetto e il danno subito. Inoltre, escludere qualunque modalità di prova diversa dalla prova certa tratta dalla ricerca medica avrebbe l'effetto di rendere eccessivamente difficile o, quando la ricerca medica non permette di stabilire né di escludere l'esistenza di un nesso di causalità, addirittura impossibile far valere la responsabilità del produttore, il che comprometterebbe l'effetto utile della direttiva nonché i suoi obiettivi (cioè tutelare la sicurezza e la salute dei consumatori e garantire una giusta ripartizione dei rischi tra il danneggiato e il produttore).

Importante la precisazione della Corte laddove afferma che i giudici nazionali devono assicurarsi che gli indizi prodotti siano sufficientemente gravi, precisi e concordanti, tali da consentire di concludere che l'esistenza di un difetto del prodotto appare, tenuto altresì conto degli elementi e degli argomenti presentati a propria difesa dal produttore, la spiegazione più plausibile dell'insorgenza del danno.

Nella fattispecie, detti indizi debbono condurre il giudice a ritenere da un lato che la somministrazione del vaccino costituisca la spiegazione più plausibile dell'insorgenza della malattia e, dall'altro, che tale vaccino non offra la sicurezza che ci si può legittimamente attendere.

La Corte sostenne anche che non è consentito, né al legislatore nazionale né ai giudici nazionali, istituire un metodo di prova per presunzioni che permetta di stabilire automaticamente l'esistenza di un nesso di causalità in presenza di taluni indizi concreti predeterminati: un simile metodo di prova comporterebbe infatti la conseguenza di pregiudicare la norma relativa all'onere della prova prevista dalla direttiva.

¹ Direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi (GU 1985, L 210, pag. 29).

A tal proposito si ricorda che il consenso scientifico si stabilisce sulla base di dati sperimentali e di procedure idonee a accogliere la tipologia di prove che la scienza mette a disposizione.

In tale ambito è di spicco lo standard Daubert¹. Sono accettabili solo i dati controllabili e non falsificabili empiricamente, basati su una solida letteratura scientifica, disegnati con procedure di controllo, con un tasso d'errore conosciuto e basati su teorie e tecniche accettate da una comunità scientifica internazionale: insomma, uno standard che corrisponde a quello del metodo scientifico.

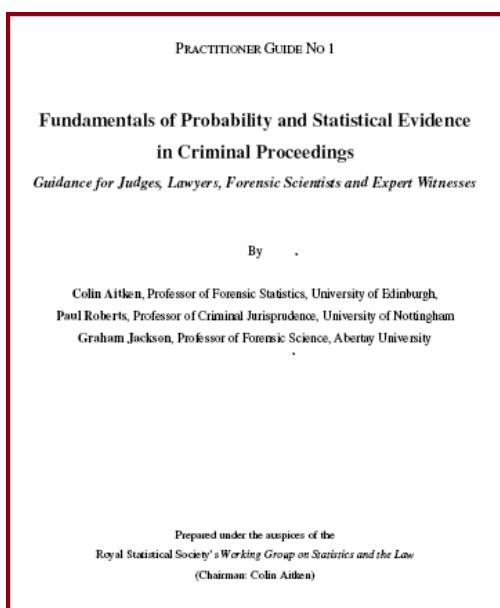
È stato pubblicato un testo che, sebbene non abbia avuto la sperata diffusione nelle aule di Giustizia (non è in effetti di semplice lettura, non tanto per la lingua quanto per la densità di concetti e rigorose formule matematiche), resta tuttavia una pietra miliare, una “summa” di fondamentale importanza, la sintesi delle pubblicazioni internazionali di oltre un ventennio prodotte dagli scienziati forensi delle più svariate discipline per accrescere il rigore scientifico nella formulazione del dato tecnico e, allo stesso tempo, fornire al Giudice uno strumento da utilizzare per la decisione.

L'approccio che è proposto come unico strumento decisionale equilibrato e rigoroso, è di tipo bayesiano, e valuta contemporaneamente sia gli elementi a favore dell'ipotesi difensiva sia quelli relativi all'ipotesi opposta. In molti Paesi Europei tale sistema è

1

La letteratura internazionale degli ultimi 20 anni, soprattutto dopo la famosa sentenza Daubert¹, si è dedicata con numerosi lavori di carattere scientifico-epistemologico tesi al problema del corretto inquadramento degli esiti delle attività tecniche che vengono abitualmente richieste a periti e consulenti. Spesso questi esiti venivano formulati dagli esperti con espressioni categoriche del tipo ‘si-no’, ‘vero-falso’, senza consentire al Giudice (unico *peritus peritorum*) la reale valutazione del rischio che si assume emettendo una sentenza di assoluzione o di condanna, in quanto fiducioso della sicurezza manifestata dall'esperto. In realtà ogni esame scientifico non è ‘assolutamente esatto’ (altrimenti non sarebbe scientifico), ma ammette sempre dei margini di indeterminazione. L'accortezza dell'esperto dovrebbe dunque essere quella di valutare tutti i margini di incertezza e rappresentarli compiutamente. Questo atto offre elementi ulteriori, indispensabili, per una corretta interpretazione da parte dell'organo Giudicante che, di conseguenza, è messo nelle condizioni di ridurre la possibilità del proprio errore nell'emettere una sentenza. Una ‘Guida’ per esperti, avvocati e Giudici, realizzata con l'approvazione dell'ENFSI (European Network of Forensic Science Institutes), è stata pubblicata nel 2011 da un gruppo di illustri scienziati forensi internazionali.

¹ *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc.*, 113 S.Ct. 2786 (1993)



usuale e utilizzato quotidianamente, in altri, quali l'Italia, vi è stata meno sensibilità e di conseguenza il percorso per un'adozione diffusa è più lento, pur non mancando sentenze di Giudici ordinari e della Cassazione.

In ogni caso è opportuno considerare che una sentenza è basata su un libero convincimento del giudice che per non essere arbitrario, necessita di elementi che possono sostenere una decisione più consapevole. Al Giudice dovrebbe interessare, infatti, sapere quale sia la probabilità di colpevolezza (o innocenza) del soggetto imputato (il codice per ammettere una condanna non richiede infatti alcuna 'certezza' ma di essere "oltre il ragionevole dubbio" al fine di poter valutare il rischio cui può incorrere nel formulare il pronunciamento in una direzione piuttosto che in quella opposta.

SENTENZA DELLA CORTE (Seconda Sezione)

21 giugno 2017 (*)

«Rinvio pregiudiziale – Direttiva 85/374/CEE – Responsabilità per danno da prodotti difettosi – Articolo 4 – Laboratori farmaceutici – Vaccino contro l'epatite B – Sclerosi multipla – Prove del difetto del vaccino e del nesso di causalità tra il difetto e il danno subito – Onere della prova – Modalità di prova – Mancanza di consenso scientifico – Indizi gravi, precisi e concordanti lasciati alla valutazione del giudice di merito – Ammissibilità – Presupposti»

Nella causa C-621/15,

avente ad oggetto la domanda di pronuncia pregiudiziale proposta alla Corte, ai sensi dell'articolo 267 TFUE, dalla Cour de cassation (Corte di Cassazione, Francia), con decisione del 12 novembre 2015, pervenuta in cancelleria il 23 novembre 2015, nel procedimento

N. W,

L. W,

C. W

contro

Sanofi Pasteur MSD SNC,

Caisse primaire d'assurance maladie des Hauts-de-Seine,

Carpimko,

LA CORTE (Seconda Sezione),

composta da M. Ilešič, presidente di sezione, A. Prechal (relatore), A. Rosas, C. Toader ed E. Jarašiūnas, giudici,

avvocato generale: M. Bobek

cancelliere: V. Giacobbo-Peyronnel, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all'udienza del 23 novembre 2016,

considerate le osservazioni presentate:

- per le sig.re W, da M. Jéhannin, avocate;
- per la Sanofi Pasteur MSD SNC, da J.-P. Chevallier e F. Monteret-Amar, avocats;
- per il governo francese, da D. Colas, J. Traband e A. Maitrepierre, in qualità di agenti;
- per il governo ceco, da J. Vláčil e M. Smolek, in qualità di agenti;
- per il governo tedesco, da M. Hellmann e T. Henze, in qualità di agenti;
- per la Commissione europea, da O. Beynet e G. Braga da Cruz, in qualità di agenti,

sentite le conclusioni dell'avvocato generale, presentate all'udienza del 7 marzo 2017,

ha pronunciato la seguente

Sentenza

- 1 La domanda di pronuncia pregiudiziale verte sull'interpretazione dell'articolo 4 della direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi (GU 1985, L 210, pag. 29).
- 2 Tale domanda è stata presentata nell'ambito di una controversia che contrappone le sig.re N., L. e C. W (in prosieguo: «W e a.»), che agiscono sia a nome personale sia in qualità di eredi del sig. J. W, alla Sanofi Pasteur MSD SNC (in prosieguo: la «Sanofi Pasteur») nonché alla Caisse primaire d'assurance maladie des Hauts-de-Seine e alla Carpimko, una cassa autonoma pensionistica e previdenziale, in merito all'eventuale responsabilità della Sanofi Pasteur per danno da un vaccino asseritamente difettoso prodotto dalla medesima.

Contesto normativo

Diritto dell'Unione

- 3 Il primo, secondo, sesto, settimo e diciottesimo considerando della direttiva 85/374 sono così formulati:

«considerando che il ravvicinamento delle legislazioni nazionali in materia di responsabilità del produttore per i danni causati dal carattere difettoso dei suoi prodotti è necessario perché le disparità esistenti fra tali legislazioni possono falsare il gioco della concorrenza e pregiudicare la libera circolazione delle merci all'interno del mercato comune determinando disparità nel grado di protezione del consumatore contro i danni causati alla sua salute e ai suoi beni da un prodotto difettoso;

considerando che solo la responsabilità del produttore, indipendente dalla sua colpa, costituisce un'adeguata soluzione del problema, specifico di un'epoca caratterizzata dal progresso tecnologico, di una giusta attribuzione dei rischi inerenti alla produzione tecnica moderna;

(...)

considerando che per proteggere il consumatore nella sua integrità fisica e nei suoi beni è necessario che il carattere difettoso di un prodotto sia determinato non già in base alla carenza del prodotto dal punto di vista del suo uso, bensì in base alla mancanza della sicurezza che il grande pubblico può legittimamente attendersi; che questa sicurezza è valutata escludendo qualsiasi uso abusivo del prodotto che nella fattispecie fosse irragionevole;

considerando che una giusta ripartizione dei rischi tra il danneggiato e il produttore implica che quest'ultimo possa esimersi dalla responsabilità se prova l'esistenza di alcuni fatti che lo liberano;

(...)

considerando che l'armonizzazione risultante dalla presente direttiva non può per ora essere totale ma apre la strada verso una maggiore armonizzazione; (...)).

4 L'articolo 1 della direttiva 85/374 così prevede:

«Il produttore è responsabile del danno causato da un difetto del suo prodotto».

5 L'articolo 4 di detta direttiva così recita:

«Il danneggiato deve provare il danno, il difetto e la connessione causale tra difetto e danno».

6 Ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della medesima direttiva:

«Un prodotto è difettoso quando non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze, tra cui:

- a) la presentazione del prodotto,
- b) l'uso al quale il prodotto può essere ragionevolmente destinato,
- c) il momento della messa in circolazione del prodotto».

Diritto francese

7 L'articolo 1386-1 del code civil (codice civile) enuncia quanto segue:

«Il produttore è responsabile per il danno causato dai suoi prodotti difettosi, indipendentemente dalla circostanza che egli abbia un rapporto contrattuale con il danneggiato».

8 L'articolo 1386-9 del codice civile prevede che:

«Il richiedente deve provare il danno, il difetto e il nesso di causalità tra il difetto e il danno».

Procedimento principale e questioni pregiudiziali

- 9 Ai fini della vaccinazione contro l'epatite B, al sig. W è stato somministrato un vaccino prodotto dalla Sanofi Pasteur, con tre iniezioni praticate, successivamente, il 26 dicembre 1998, il 29 gennaio 1999 e l'8 luglio 1999. Nel mese di agosto 1999, il sig. W ha iniziato a manifestare vari disturbi, che hanno condotto, nel mese di novembre 2000, a una diagnosi di sclerosi multipla.
- 10 Il 1° marzo 2005 i periti giudiziari hanno concluso che, dal 20 gennaio 2001, la sclerosi multipla da cui il sig. W era affetto non gli consentiva più di esercitare un'attività professionale. Successivamente, le condizioni del sig. W si sono progressivamente aggravate fino a raggiungere una disabilità funzionale del 90%, che richiedeva la presenza costante di un terzo, situazione protrattasi fino al momento del suo decesso, il 30 ottobre 2011.
- 11 Nel 2006, il sig. W nonché W e a., ossia tre suoi familiari, hanno presentato, sulla base degli articoli 1386-1 e seguenti del codice civile, un ricorso diretto ad ottenere la condanna della Sanofi Pasteur al risarcimento del danno da essi lamentato a causa della somministrazione al sig. W del vaccino in questione. A sostegno di tale ricorso, hanno fatto valere che la concomitanza tra la vaccinazione e la comparsa della sclerosi multipla nonché la mancanza di precedenti personali e familiari del sig. W relativamente a tale patologia sono tali da far sorgere presunzioni gravi, precise e concordanti quanto all'esistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità tra l'inoculazione di quest'ultimo e l'insorgenza della suddetta patologia.
- 12 A tale riguardo, essi hanno richiamato la giurisprudenza della Cour de cassation (Corte di cassazione, Francia) secondo cui, come esposto da quest'ultima nella sua decisione di rinvio, nel settore della responsabilità dei laboratori farmaceutici per danni ascrivibili ai vaccini dai medesimi prodotti, la prova dell'esistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità tra tale difetto e il danno subito dal danneggiato può risultare da presunzioni gravi, precise e concordanti soggette al libero apprezzamento del giudice di merito.
- 13 In particolare, da tale giurisprudenza emerge che il giudice di merito può, nell'esercizio del suo libero apprezzamento, ritenere che gli elementi di fatto prospettati da un ricorrente, come il periodo intercorso tra la somministrazione del vaccino e la comparsa di una malattia nonché l'assenza di precedenti familiari o personali del paziente per quanto riguarda la malattia in questione, costituiscano presunzioni gravi, precise e concordanti, di natura tale da dimostrare il difetto del vaccino e l'esistenza di un nesso di causalità tra quest'ultimo e la malattia di cui trattasi, nonostante la constatazione che la ricerca medica non stabilisca un nesso fra la vaccinazione e la comparsa della malattia.
- 14 Il ricorso dei litisconsorti W è stato accolto dal tribunal de grande instance de Nanterre (Tribunale di prima istanza di Nanterre, Francia) con sentenza del 4 settembre 2009. Tale sentenza è stata successivamente riformata dalla cour d'appel de Versailles (Corte d'appello di Versailles, Francia), la quale, con sentenza del 10 febbraio 2011, ha affermato che gli elementi da essi dedotti erano idonei a far sorgere presunzioni gravi, precise e concordanti quanto all'esistenza di un nesso di causalità tra l'inoculazione del vaccino in questione e l'insorgenza della malattia, ma non quanto all'esistenza di un difetto di tale vaccino.
- 15 La Cour de cassation (Corte di cassazione), chiamata a pronunciarsi su un'impugnazione diretta contro tale sentenza, l'ha annullata con sentenza del 26

settembre 2012. In quest'ultima sentenza, detto giudice ha ritenuto che la cour d'appel de Versailles (Corte d'appello di Versailles), pronunciandosi, con considerazioni di ordine generale, sul rapporto rischi/benefici della vaccinazione e dopo aver riconosciuto, alla luce delle eccellenti condizioni di salute pregresse del sig. W, dell'assenza di precedenti familiari e della prossimità temporale tra la vaccinazione e la comparsa della malattia, che esistevano presunzioni gravi, precise e concordanti che consentivano di affermare che il nesso di causalità tra la malattia e l'assunzione del vaccino era sufficientemente dimostrato, senza esaminare se le circostanze particolari da essa così ravvisate non costituissero altresì presunzioni gravi, precise e concordanti tali da dimostrare il carattere difettoso del vaccino, non avesse fornito una base giuridica alla propria decisione.

16 Pronunciandosi su rinvio a seguito di cassazione, la cour d'appel de Paris (Corte d'appello di Parigi, Francia) ha riformato la summenzionata sentenza del tribunal de grande instance de Nanterre (Tribunale di prima istanza di Nanterre) e ha respinto il ricorso di W e a. con sentenza del 7 marzo 2014. In questa sentenza, detto giudice ha rilevato, in primo luogo, che non vi era consenso scientifico a favore dell'esistenza di un nesso di causalità tra la vaccinazione contro l'epatite B e l'insorgenza della sclerosi multipla, e che l'insieme delle autorità sanitarie nazionali e internazionali ha escluso l'associazione tra la probabilità di essere colpiti da malattia demielinizzante centrale o periferica (caratteristica della sclerosi multipla) e tale vaccinazione. Esso ha affermato, in secondo luogo, che da molteplici studi medici emergeva che l'eziologia della sclerosi multipla è attualmente sconosciuta. In terzo luogo, una recente pubblicazione medica avrebbe concluso che, alla comparsa dei primi sintomi della sclerosi multipla, il processo fisiopatologico ha probabilmente avuto inizio diversi mesi, o addirittura diversi anni, prima. In quarto luogo, e da ultimo, detto giudice ha rilevato che studi epidemiologici indicavano come dal 92 al 95% delle persone colpite dalla suddetta malattia non avessero precedenti di tale tipo nelle loro famiglie. Alla luce di questi elementi, la cour d'appel de Paris (Corte d'appello di Parigi) ha concluso che i criteri della prossimità temporale tra la vaccinazione e i primi sintomi e della mancanza di precedenti personali e familiari fatti valere da W e a. non potevano costituire, insieme o separatamente, presunzioni gravi, precise e concordanti che consentivano di ravvisare la sussistenza di un nesso di causalità tra la vaccinazione e la malattia considerate.

17 In tale contesto, la Cour de cassation (Corte di cassazione), chiamata a pronunciarsi su un nuovo ricorso per cassazione diretto contro tale sentenza, ha deciso di sospendere il procedimento e di sottoporre alla Corte le seguenti questioni pregiudiziali:

«1) Se l'articolo 4 della direttiva [85/374] osti, per quanto riguarda la responsabilità dei laboratori farmaceutici per danni ascrivibili ai vaccini da essi prodotti, a un mezzo di prova che prevede che il giudice di merito, nell'esercizio del suo libero apprezzamento, possa ritenere che gli elementi di fatto presentati dal ricorrente costituiscano presunzioni gravi, precise e concordanti, tali da dimostrare il difetto del vaccino e l'esistenza di un nesso causale tra quest'ultimo e la malattia, nonostante la constatazione che la ricerca medica non stabilisce alcun nesso fra la vaccinazione e la comparsa della malattia.

- 2) In caso di risposta negativa alla prima questione, se l'articolo 4 della (...) direttiva 85/374 osti a un sistema di presunzioni secondo cui l'esistenza di un nesso causale tra il difetto attribuito a un vaccino e il danno subito dal danneggiato debba sempre essere considerata dimostrata in presenza di determinati indizi di causalità.
- 3) In caso di risposta affermativa alla prima questione, se l'articolo 4 della (...) direttiva 85/374 debba essere interpretato nel senso che la dimostrazione, a carico del danneggiato, dell'esistenza di un nesso causale fra il difetto attribuito a un vaccino e il danno da essa subito, possa essere considerata fornita soltanto qualora tale nesso venga determinato in maniera scientifica».

Sulle questioni pregiudiziali

Sulla prima questione

- 18 Con la sua prima questione, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 4 della direttiva 85/374 debba essere interpretato nel senso che osta a un regime probatorio nazionale, come quello di cui al procedimento principale, in base al quale il giudice di merito, chiamato a pronunciarsi su un'azione diretta ad accertare la responsabilità del produttore di un vaccino per danno derivante da un asserito difetto di quest'ultimo, può ritenere, nell'esercizio del libero apprezzamento conferitogli al riguardo, che, nonostante la constatazione che la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, taluni elementi in fatto invocati dal ricorrente costituiscano indizi gravi, precisi e concordanti che consentono di ravvisare la sussistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità tra detto difetto e tale malattia.
- 19 Occorre in limine ricordare che, mentre l'articolo 1 della direttiva 85/374 sancisce il principio secondo cui il produttore è responsabile del danno causato da un difetto del suo prodotto, l'articolo 4 di tale direttiva precisa che l'onere di provare il danno, il difetto e la connessione causale tra difetto e danno grava sul danneggiato.
- 20 Si deve altresì ricordare che, conformemente a giurisprudenza costante, detta direttiva persegue, sugli aspetti che disciplina, un'armonizzazione totale delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri (sentenza del 20 novembre 2014, Novo Nordisk Pharma, C-310/13, EU:C:2014:2385, punto 23 e giurisprudenza ivi citata).
- 21 Per contro, come risulta dal diciottesimo considerando della medesima direttiva, essa non aspira ad un'armonizzazione completa del settore della responsabilità per danno da prodotti difettosi al di fuori degli aspetti che essa disciplina (sentenza del 20 novembre 2014, Novo Nordisk Pharma, C-310/13, EU:C:2014:2385, punto 24 e giurisprudenza ivi citata).
- 22 A tale riguardo, occorre rilevare, anzitutto, che la direttiva 85/374 non contiene definizioni della nozione di causalità ai sensi degli articoli 1 e 4 della medesima. Per contro, la nozione di «difetto» ai sensi di questi articoli si trova definita all'articolo 6 di tale direttiva.

- 23 Come emerge dall'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva in parola, un prodotto è difettoso quando non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze, tra cui la presentazione di tale prodotto, l'uso al quale esso può essere ragionevolmente destinato e il momento della sua messa in circolazione. Conformemente al sesto considerando della stessa direttiva, occorre effettuare tale valutazione alla luce delle legittime aspettative del grande pubblico (sentenza del 5 marzo 2015, Boston Scientific Medizintechnik, C-503/13 e C-504/13, EU:C:2015:148, punto 37).
- 24 Peraltro, con riferimento alla prova, occorre sottolineare che sebbene l'articolo 4 della direttiva 85/374 preveda, come ricordato al punto 19 della presente sentenza, che l'onere della prova grava sul danneggiato, né detto articolo 4 né altre disposizioni di tale direttiva affrontano gli altri aspetti relativi all'assunzione di una prova siffatta (v., in tal senso, sentenza del 20 novembre 2014, Novo Nordisk Pharma, C-310/13, EU:C:2014:2385, punti da 25 a 29).
- 25 Ciò considerato, in base al principio dell'autonomia procedurale e fatti salvi i principi di equivalenza e di effettività, spetta all'ordinamento giuridico interno di ciascuno Stato membro fissare le modalità di assunzione della prova, i mezzi di prova ammissibili dinanzi al giudice nazionale competente o, ancora, i principi che presiedono alla valutazione, da parte di detto giudice, dell'efficacia probatoria degli elementi di prova al suo esame nonché lo standard probatorio richiesto (v., per analogia, sentenza del 15 ottobre 2015, Nike European Operations Netherlands, C-310/14, EU:C:2015:690, punti 27 e 28, nonché sentenza del 21 gennaio 2016, Eturas e a., C-74/14, EU:C:2016:42, punti 30 e 32).
- 26 Per quanto riguarda, più precisamente, il principio di effettività, esso esige, con riferimento alle modalità procedurali dei ricorsi destinati a garantire la salvaguardia dei diritti spettanti ai singoli in forza del diritto dell'Unione, che tali modalità non rendano praticamente impossibile o eccessivamente difficile l'esercizio dei diritti così conferiti dall'ordinamento giuridico dell'Unione (v. segnatamente, in tal senso, sentenza del 10 aprile 2003, Steffensen, C-276/01, EU:C:2003:228, punto 60 e giurisprudenza ivi citata).
- 27 Quanto, più specificamente, alla direttiva 85/374, dalla giurisprudenza della Corte emerge che le modalità nazionali di assunzione e di valutazione della prova non devono essere tali da pregiudicare né la ripartizione dell'onere della prova quale prevista all'articolo 4 di tale direttiva né, più in generale, l'effettività del regime della responsabilità previsto dalla suddetta direttiva o gli obiettivi perseguiti dal legislatore dell'Unione attraverso la stessa (v., in tal senso, sentenza del 20 novembre 2014, Novo Nordisk Pharma, C-310/13, EU:C:2014:2385, punti 26 e 30 e giurisprudenza ivi citata).
- 28 A tale riguardo, è senz'altro vero che un regime probatorio nazionale come quello oggetto della prima questione è tale da agevolare il compito del danneggiato chiamato a fornire le prove richieste per consentirgli di far sorgere la responsabilità del produttore. Infatti, emerge in sostanza dalle prospettazioni contenute nella decisione di rinvio che un regime siffatto non impone al danneggiato di produrre, in ogni circostanza, prove certe e inconfutabili della sussistenza del difetto del prodotto e del nesso di causalità tra quest'ultimo e il danno subito, ma autorizza il giudice, se del caso, a concludere che tali elementi esistono fondandosi su un complesso di indizi la cui gravità, precisione e

concordanza gli consentono di ritenere, con un grado sufficientemente elevato di probabilità, che una simile conclusione corrisponda alla realtà.

- 29 Tuttavia, un regime probatorio siffatto non è, di per sé, tale da comportare un'inversione dell'onere della prova gravante sul danneggiato ai sensi dell'articolo 4 della direttiva 85/374, poiché tale regime lascia, in tal modo, al medesimo l'onere di dimostrare i vari indizi la cui compresenza permetterà eventualmente al giudice adito di fondare il proprio convincimento quanto alla sussistenza di un difetto del vaccino e del nesso di causalità tra quest'ultimo e il danno subito (v., per analogia, sentenza del 20 novembre 2014, *Novo Nordisk Pharma*, C-310/13, EU:C:2014:2385, punti da 26 a 28).
- 30 Peraltro, è necessario precisare – alla luce, in particolare, della circostanza menzionata dal giudice del rinvio secondo cui la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della sclerosi multipla – che un regime probatorio che precluda ogni ricorso a un metodo indiziario e preveda che, per soddisfare l'onere della prova previsto dall'articolo 4 della suddetta direttiva, il danneggiato è tenuto a fornire prova certa, tratta dalla ricerca medica, dell'esistenza di un nesso di causalità tra il difetto attribuito al vaccino e l'insorgenza della malattia sarebbe in contrasto con quanto richiesto dalla stessa direttiva.
- 31 Infatti, uno standard probatorio di tale grado, che finirebbe con l'escludere ogni modalità di prova diversa dalla prova certa tratta dalla ricerca medica, avrebbe l'effetto, come rilevato dall'avvocato generale al paragrafo 45 delle sue conclusioni, di rendere in un numero elevato di situazioni eccessivamente difficile o – quando, come nella fattispecie, è pacifico che la ricerca medica non ha permesso né di stabilire né di escludere l'esistenza di un nesso di causalità siffatto – impossibile l'affermazione della responsabilità del produttore, in tal modo compromettendo l'effetto utile della direttiva 85/374 (v., per analogia, sentenza del 9 novembre 1983, *San Giorgio*, 199/82, EU:C:1983:318, punto 14).
- 32 Una limitazione siffatta quanto al tipo di prove ammissibili sarebbe inoltre in contrasto con taluni degli obiettivi perseguiti dalla suddetta direttiva, nel novero dei quali rientrano in particolare, come emerge dai suoi considerando secondo e settimo, quello di garantire una giusta ripartizione dei rischi inerenti alla produzione tecnica moderna tra il danneggiato e il produttore (v., in tal senso, sentenza del 5 marzo 2015, *Boston Scientific Medizintechnik*, C-503/13 e C-504/13, EU:C:2015:148, punto 42) e, come emerge dal primo e dal sesto considerando della stessa direttiva, quello di tutelare la sicurezza e la salute dei consumatori (v., in tal senso, sentenza del 5 marzo 2015, *Boston Scientific Medizintechnik*, C-503/13 e C-504/13, EU:C:2015:148, punto 47).
- 33 Sebbene quindi, dalle considerazioni espresse ai punti da 28 a 32 della presente sentenza, risulti che un regime probatorio nazionale come quello descritto al punto 28 di questa sentenza appaia, in quanto tale, allo stesso tempo neutro per quanto riguarda l'onere della prova previsto all'articolo 4 della direttiva 85/374 e, in linea di principio, idoneo a preservare l'effettività del regime di responsabilità sancito da tale direttiva, garantendo nel contempo il rispetto degli obiettivi da questa perseguiti, nondimeno la portata effettiva di un regime siffatto dev'essere determinata in considerazione dell'interpretazione datane e dell'applicazione fattane dai giudici nazionali (v., per analogia, sentenza del 9 dicembre 2003, *Commissione/Italia*, C-129/00, EU:C:2003:656, punto 31).

- 34 A tale riguardo, è importante che i principi che caratterizzano il suddetto regime probatorio non siano applicati dal giudice nazionale in modo tale da risolversi, in pratica, nell'instaurazione a danno del produttore di forme di presunzione ingiustificate, che siano tali da violare l'articolo 4 della direttiva 85/374, o addirittura da pregiudicare l'effettività stessa delle norme sostanziali previste da tale direttiva.
- 35 Ciò potrebbe avvenire, in primo luogo, come rilevato dall'avvocato generale ai paragrafi 54, 60 e 75 delle sue conclusioni, nel caso in cui i giudici nazionali applichino tale regime probatorio in modo troppo poco esigente, accontentandosi di prove non pertinenti o insufficienti (v., per analogia, sentenza del 15 ottobre 2015, Nike European Operations Netherlands, C-310/14, EU:C:2015:690, punti 29 e 43). In una simile situazione, risulterebbero infatti violate non solo la regola sull'onere della prova prevista all'articolo 4 della direttiva 85/374, ma, più in generale, l'effettività del regime di responsabilità istituito all'articolo 1 di tale direttiva, dato che la sussistenza di due dei tre presupposti cui è subordinata la responsabilità del produttore in base a tale direttiva, ossia l'esistenza di un difetto del prodotto e quella di un nesso di causalità tra tale difetto e il danno subito dal danneggiato, non sarebbe sufficientemente verificata dal giudice nazionale.
- 36 In secondo luogo, l'onere della prova potrebbe altresì risultare violato se i giudici nazionali applicassero il regime descritto al punto 28 della presente sentenza in maniera tale che, in presenza di uno o più tipi di indizi fattuali, si presuma immediatamente e automaticamente che esiste un difetto del prodotto e/o un nesso di causalità tra tale difetto e l'insorgenza del danno. Infatti, in simili circostanze, il produttore potrebbe allora trovarsi, ancor prima che i giudici di merito abbiano preso conoscenza degli elementi di valutazione di cui dispone il produttore e degli argomenti presentati da quest'ultimo, obbligato a rovesciare la suddetta presunzione per opporsi con successo alla domanda (v., per analogia, sentenze del 9 novembre 1983, San Giorgio, 199/82, EU:C:1983:318, punto 14, e del 9 febbraio 1999, Dilexport, C-343/96, EU:C:1999:59, punto 52).
- 37 Così, da un lato, spetta ai giudici nazionali garantire che gli indizi prodotti siano effettivamente sufficientemente gravi, precisi e concordanti da autorizzare la conclusione secondo cui l'esistenza di un difetto del prodotto appare, nonostante gli elementi prodotti e gli argomenti presentati a propria difesa dal produttore, la spiegazione più plausibile dell'insorgenza del danno, di modo che il difetto e il nesso di causalità possano ragionevolmente essere considerati dimostrati.
- 38 Dall'altro, è necessario che questi stessi giudici facciano in modo che resti impregiudicato il principio secondo cui spetta al danneggiato dimostrare, attraverso tutti i mezzi di prova generalmente ammessi dal diritto nazionale e, come nella fattispecie, segnatamente con la produzione di indizi gravi, precisi e concordanti, l'esistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità. Ciò richiede che il giudice si assicuri di preservare il proprio libero apprezzamento quanto al fatto che una simile prova sia stata o meno fornita in modo giuridicamente sufficiente, fino al momento in cui, avendo egli preso conoscenza degli elementi prodotti dalle due parti e degli argomenti scambiati dalle stesse, si ritenga in grado, alla luce dell'insieme delle circostanze pertinenti del caso al suo esame, di formare il proprio convincimento definitivo al riguardo (v., per analogia, sentenza del 9 novembre 1983, San Giorgio, 199/82, EU:C:1983:318, punto 14).

- 39 Quanto agli elementi concreti che caratterizzano la causa su cui, nella fattispecie, il giudice del rinvio è chiamato a pronunciarsi, è necessario ricordare che l'articolo 267 TFUE legittima la Corte non già ad applicare le disposizioni del diritto dell'Unione a un determinato caso di specie, ma solamente a pronunciarsi sull'interpretazione degli atti adottati dalle istituzioni dell'Unione.
- 40 Secondo costante giurisprudenza, la Corte può tuttavia, nell'ambito della collaborazione giudiziaria instaurata da detto articolo e in base al contenuto del fascicolo, fornire al giudice nazionale gli elementi d'interpretazione del diritto dell'Unione che potrebbero essergli utili per la valutazione degli effetti di tali disposizioni (v., segnatamente, sentenza del 28 settembre 2006, Van Straaten, C-150/05, EU:C:2006:614, punto 37 e giurisprudenza ivi citata).
- 41 Nella fattispecie, elementi come quelli dedotti nella causa principale e legati alla prossimità temporale tra la somministrazione di un vaccino e l'insorgenza di una malattia nonché alla mancanza di precedenti personali e familiari correlati a tale malattia, così come l'esistenza di un numero significativo di casi repertoriati di comparsa di tale malattia a seguito di simili somministrazioni, sembrano a prima vista costituire indizi la cui compresenza potrebbe, eventualmente, indurre un giudice nazionale a ritenere che un danneggiato abbia assolto l'onere della prova su di lui gravante ai sensi dell'articolo 4 della direttiva 85/374. Così potrebbe essere, in particolare, nel caso in cui detti indizi conducano il giudice a ritenere, da un lato, che la somministrazione del vaccino costituisce la spiegazione più plausibile dell'insorgenza della malattia e, dall'altro, che tale vaccino non offre quindi, ai sensi dell'articolo 6 di tale direttiva, la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze, in quanto esso determina un danno anomalo e particolarmente grave al paziente che, con riferimento a un prodotto di questa natura e alla luce della sua funzione, può in effetti legittimamente attendersi un grado elevato di sicurezza (v., in tal senso, sentenza del 5 marzo 2015, Boston Scientific Medizintechnik, C-503/13 e C-504/13, EU:C:2015:148, punto 39).
- 42 Come precedentemente sottolineato, eventuali conclusioni del genere possono tuttavia essere tratte con piena cognizione di causa, in ciascun caso concreto, dal giudice chiamato a esaminare il merito di una data controversia solamente dopo che quest'ultimo avrà debitamente preso in considerazione l'insieme delle circostanze della causa al suo esame e, in particolare, tutti gli altri elementi esplicativi e gli altri argomenti dedotti dal produttore volti a contestare la rilevanza degli elementi di prova presentati dalla vittima e a mettere in dubbio il grado di plausibilità, menzionato al punto precedente, della spiegazione offerta dal danneggiato.
- 43 Alla luce dell'insieme delle suesposte considerazioni, occorre rispondere alla prima questione che l'articolo 4 della direttiva 85/374 dev'essere interpretato nel senso che non osta a un regime probatorio nazionale, come quello di cui al procedimento principale, in base al quale il giudice di merito, chiamato a pronunciarsi su un'azione diretta ad accertare la responsabilità del produttore di un vaccino per danno derivante da un asserito difetto di quest'ultimo, può ritenere, nell'esercizio del libero apprezzamento conferitogli al riguardo, che, nonostante la constatazione che la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, taluni elementi in fatto invocati dal ricorrente costituiscano

indizi gravi, precisi e concordanti i quali consentono di ravvisare la sussistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità tra detto difetto e tale malattia. I giudici nazionali devono tuttavia assicurarsi che l'applicazione concreta che essi danno a tale regime probatorio non conduca a violare l'onere della prova instaurato da detto articolo 4 né ad arrecare pregiudizio all'effettività del regime di responsabilità istituito da tale direttiva.

Sulla seconda questione

- 44 Con la sua seconda questione, il giudice del rinvio chiede se l'articolo 4 della direttiva 85/374 debba essere interpretato nel senso che osta a un regime probatorio fondato su presunzioni secondo il quale, quando la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, la sussistenza di un nesso di causalità tra il difetto attribuito al vaccino e il danno subito dal danneggiato deve sempre essere considerata dimostrata in presenza di taluni indizi fattuali predeterminati di causalità.
- 45 Dall'insieme degli atti a disposizione della Corte emerge che i giudici di merito, chiamati a pronunciarsi su controversie pur molto simili sotto il profilo dei fatti, hanno ripetutamente concluso, sulla base di indizi analoghi, talvolta che questi ultimi erano caratterizzati dalla gravità, dalla precisione e dalla concordanza richieste perché si potesse presumere la sussistenza di un nesso di causalità tra un difetto attribuito a un vaccino contro l'epatite B e l'insorgenza della sclerosi multipla, talaltra che tali caratteristiche fossero assenti. Le decisioni nazionali contraddittorie emesse nella causa principale, richiamate ai punti da 14 a 16 della presente sentenza, costituiscono un'illustrazione di tale situazione.
- 46 Nella sua prima questione, il giudice del rinvio fa riferimento, peraltro, al libero apprezzamento di cui dispongono i giudici di merito quanto alla valutazione degli indizi fattuali così sottoposti al loro vaglio.
- 47 In tale contesto, il giudice del rinvio sembra interrogarsi sulla possibilità, per il medesimo o, eventualmente, per il legislatore nazionale, di elencare taluni tipi di indizi materiali predeterminati la cui compresenza sia idonea a condurre automaticamente, attraverso presunzioni, all'individuazione di un nesso di causalità tra il difetto attribuito al vaccino e l'insorgenza della malattia.
- 48 A tale riguardo, occorre senz'altro ricordare che la salvaguardia dei diritti spettanti ai singoli in forza delle pertinenti disposizioni del Trattato dipende, in larga misura, da successive operazioni di qualificazione giuridica dei fatti. Occorre parimenti rilevare che un giudice chiamato, come il giudice del rinvio nella presente causa, a pronunciarsi in ultimo grado è incaricato, in particolare, di assicurare a livello nazionale l'interpretazione uniforme delle norme giuridiche (v., in tal senso, sentenza del 13 giugno 2006, Traghetti del Mediterraneo, C-173/03, EU:C:2006:391, punto 36).
- 49 Cionondimeno, la Corte non è competente a interpretare il diritto nazionale e spetta solamente al giudice nazionale determinare l'esatta portata delle disposizioni legislative, regolamentari o amministrative nazionali. Questo vale, in particolare, per le disposizioni nazionali in materia di prova (v., in tale senso, sentenza del 9 febbraio 1999, Dilexport, C-343/96, EU:C:1999:59, punto 51 e

giurisprudenza ivi citata) così come per quelle che fissano le rispettive competenze dei differenti organi giurisdizionali nazionali.

- 50 Con riferimento alle disposizioni nazionali in materia di prova oggetto della prima questione, occorre sottolineare, tuttavia, che i giudici nazionali chiamati ad applicarle devono tener conto, allo stesso tempo, dei principi enunciati ai punti 37 e 38 della presente sentenza e del principio della certezza del diritto, il cui corollario è rappresentato dal principio della tutela del legittimo affidamento e che, secondo costante giurisprudenza, esige, in particolare, che l'applicazione delle norme giuridiche sia prevedibile per i singoli (sentenza del 2 dicembre 2009, *Aventis Pasteur*, C-358/08, EU:C:2009:744, punto 47 e giurisprudenza ivi citata).
- 51 Quanto alle norme in materia di competenza giurisdizionale, spetta esclusivamente al diritto nazionale e al giudice del rinvio determinare – tenendo conto, segnatamente, dei principi menzionati ai punti 37, 38 e 50 della presente sentenza – in che misura le competenze di cui detto giudice è investito gli consentano di sindacare le valutazioni espresse dai giudici di merito relative alla gravità, alla precisione e alla concordanza degli indizi posti al vaglio di questi ultimi, in tal modo contribuendo a garantire la maggiore uniformità possibile nell'applicazione delle norme dell'Unione in questione.
- 52 Per contro, il ricorso, da parte del legislatore nazionale o, eventualmente, dell'organo giurisdizionale nazionale supremo, a un metodo di prova, come quello prospettato nella seconda questione, secondo cui la sussistenza di un nesso di causalità tra il difetto attribuito a un vaccino e il danno subito dal danneggiato sarebbe sempre da considerarsi dimostrata in presenza di taluni tipi di indizi concreti predeterminati di causalità comporterebbe, segnatamente, la conseguenza di arrecare pregiudizio alla norma relativa all'onere della prova prevista all'articolo 4 della direttiva 85/374.
- 53 Da un lato, infatti, il giudice del rinvio – precisando, nella sua questione, che, una volta accertati determinati fatti così pre-identificati, l'esistenza di un simile nesso di causalità «debba sempre essere considerata dimostrata» – sembra volersi riferire a una presunzione di tipo assoluto. Orbene, da un tipo di presunzione del genere deriverebbe la conseguenza che, anche quando i fatti così pre-identificati non siano, per ipotesi, idonei a dimostrare in modo certo la sussistenza di un simile nesso di causalità, il produttore risulterebbe, in un simile caso, privato di ogni possibilità di produrre elementi di fatto o di far valere argomenti, ad esempio di ordine scientifico, al fine di tentare di rovesciare tale presunzione, e il giudice sarebbe così privato di ogni possibilità di valutare i fatti alla luce di tali elementi o argomenti. Attraverso il suo automatismo, una situazione del genere non solo pregiudicherebbe il principio enunciato all'articolo 4 della direttiva 85/374, secondo il quale l'onere della prova del difetto e del nesso di causalità grava sul danneggiato, ma rischierebbe, per giunta, di ledere l'effettività stessa del regime di responsabilità istituito da detta direttiva. Infatti, in tal modo il giudice sarebbe costretto a riconoscere la sussistenza di uno dei tre presupposti cui è subordinata la responsabilità del produttore in base alla suddetta direttiva, senza che egli possa neppure esaminare se gli altri elementi di valutazione che gli siano stati presentati nel caso al suo esame siano tali da imporre una conclusione opposta.
- 54 Dall'altro lato, anche supponendo che la presunzione prospettata dal giudice del rinvio sia relativa, nondimeno, qualora i fatti così pre-identificati dal legislatore o dal giudice nazionale supremo risultino dimostrati, la sussistenza di un nesso di

causalità sarebbe automaticamente presunta, di modo tale che il produttore potrebbe dunque trovarsi, ancor prima che il giudice di merito abbia preso conoscenza degli elementi di valutazione di cui dispone il produttore e degli argomenti presentati da quest'ultimo, obbligato a rovesciare tale presunzione per opporsi con successo alla domanda. Orbene, come già rilevato al punto 36 della presente sentenza, una situazione del genere condurrebbe a una violazione di quanto previsto all'articolo 4 della direttiva 85/374 circa l'onere della prova.

- 55 Alla luce delle suesposte considerazioni, occorre rispondere alla seconda questione che l'articolo 4 della direttiva 85/374 dev'essere interpretato nel senso che osta a un regime probatorio fondato su presunzioni secondo il quale, quando la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, la sussistenza di un nesso di causalità tra il difetto attribuito al vaccino e il danno subito dal danneggiato deve sempre essere considerata dimostrata in presenza di taluni indizi fattuali predeterminati di causalità.

Sulla terza questione

- 56 Alla luce della risposta fornita alla prima questione, non è necessario rispondere alla terza.

Sulle spese

- 57 Nei confronti delle parti nel procedimento principale la presente causa costituisce un incidente sollevato dinanzi al giudice nazionale, cui spetta quindi statuire sulle spese. Le spese sostenute da altri soggetti per presentare osservazioni alla Corte non possono dar luogo a rifusione.

Per questi motivi, la Corte (Seconda Sezione) dichiara:

- 1) **L'articolo 4 della direttiva 85/374/CEE del Consiglio, del 25 luglio 1985, relativa al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi, dev'essere interpretato nel senso che non osta a un regime probatorio nazionale, come quello di cui al procedimento principale, in base al quale il giudice di merito, chiamato a pronunciarsi su un'azione diretta ad accertare la responsabilità del produttore di un vaccino per danno derivante da un asserito difetto di quest'ultimo, può ritenere, nell'esercizio del libero apprezzamento conferitogli al riguardo, che, nonostante la constatazione che la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, taluni elementi in fatto invocati dal ricorrente costituiscano indizi gravi, precisi e concordanti i quali consentono di ravvisare la sussistenza di un difetto del vaccino e di un nesso di causalità tra detto difetto e tale malattia. I giudici nazionali devono tuttavia assicurarsi che l'applicazione concreta che essi danno a tale regime probatorio non conduca a violare l'onere della prova instaurato da detto articolo 4 né ad arrecare pregiudizio all'effettività del regime di responsabilità istituito da tale direttiva.**

- 2) **L'articolo 4 della direttiva 85/374 dev'essere interpretato nel senso che osta a un regime probatorio fondato su presunzioni secondo il quale, quando la ricerca medica non stabilisce né esclude l'esistenza di un nesso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della malattia da cui è affetto il danneggiato, la sussistenza di un nesso di causalità tra il difetto attribuito al vaccino e il danno subito dal danneggiato deve sempre essere considerata dimostrata in presenza di taluni indizi fattuali predeterminati di causalità.**

Firme

Posto che i moduli delle vaccinazioni e delle profilassi sono applicati secondo le disposizioni impartite dalla Direzione generale della Sanità, tenendo conto del pregresso stato vaccinale dei soggetti opportunamente documentato da valida certificazione, non possiamo non rilevare che nell'effettuare le vaccinazioni debbono essere tenute nel debito conto le pregresse vaccinazioni (il calendario vaccinale prevede un richiamo ogni 10 anni per il tetano e nessun richiamo per i vaccini effettuati in età pediatrica, quindi superflua la ripetizione se non addirittura rischiosa per una possibile iperimmunizzazione) e le malattie diffusive contratte in età pediatrica.

Per approfondire il quadro clinico reale dei soggetti da sottoporre a vaccinazione è indispensabile applicare il principio di precauzione e posticipare la vaccinazione fino alla corretta identificazione dello stato pre-esistente e immunitario del soggetto e, nel momento in cui si presentino manifestazioni sintomatologiche dovrà essere previsto, oltre alla segnalazione, un adeguato supporto specialistico.

Ne segue in sintesi che:

- la vaccinazione deve essere preceduta da raccolta anamnestica approfondita;
- le vaccinazioni devono essere precedute da indagini diagnostiche di laboratorio in grado di definire lo stato di salute del soggetto;
- dovrà essere trasmesso e sottoscritto il consenso informato alla luce della recente normativa in tal senso emanata;
- dovrà essere registrato in una cartella personale il nome del prodotto somministrato, la dose e le caratteristiche tecniche accompagnate dalla data di somministrazione e dal nominativo del soggetto vaccinatore.

Di seguito si approfondirà il meccanismo con cui le vaccinazioni possono determinare immunodepressione e predisporre a manifestazioni patologiche secondarie.

IMMUNOSOPPRESSIONE E VACCINI

È di fondamentale importanza comprendere se - e come - le vaccinazioni siano in grado di causare e/o aggravare uno stato d'infiammazione tissutale, di immunosoppressione o scatenare una risposta specifica di fronte a una condizione genetica predisponente.

Per quanto riguarda lo sviluppo di uno stato infiammatorio è necessario esaminare la tossicità dei componenti del vaccino, mentre ora si concentrerà l'attenzione sui dati scientifici relativi all'immunosoppressione post-vaccinale.

A questo proposito potrebbe essere indicativo quanto emerso da uno studio condotto dal compianto prof. Nobile, oncologo, consulente della Commissione parlamentare d'inchiesta XVII Legislatura, su una coorte di militari arruolati all'interno di un personale progetto scientifico.

Nella parte conclusiva si legge, per quanto di pertinenza con l'approfondimento richiesto:

“Sulla scorta delle più aggiornate acquisizioni scientifiche circa i rapporti tra situazione immunitaria e insorgenza di certe patologie anche neoplastiche abbiamo ritenuto opportuno proseguire le nostre indagini di oncologia preventiva per verificare se eventuali modificazioni dei poteri immunitari di difesa nei nostri soldati potessero predisporli a contrarre certe patologie autoimmuni, da quelle infiammatorie (ad esempio tiroiditi) a quelle tumorali (ad esempio linfomi e leucemie).”

In base a queste premesse scientifiche e in base ai citati dati epidemiologici della Commissione Mandelli, Legatumori ha avviato a proprie spese un'indagine nei militari (presentatisi spontaneamente) sia rimasti sempre in patria sia reduci da missioni all'estero per valutare se si fossero verificate alterazioni immunitarie tali da renderli sensibili allo sviluppo di certe patologie.

In pratica il monitoraggio immunologico è stato effettuato mediante il prelievo di 10 cc di sangue, con la compilazione di una scheda anamnestica nel massimo rispetto della privacy.

Il nostro progetto si è sviluppato su vari livelli sequenziali che riassumiamo sommariamente restando a disposizione, insieme ai nostri collaboratori, per eventuali approfondimenti tecnico scientifici.

Il primo passaggio dell'indagine è consistito nel ricercare nei soggetti apparentemente sani (militari in servizio), mediante analisi immuno-citofluorimetrica, eventuali deficit in alcune sottopopolazioni linfocitarie (Linfociti T, B e NK in generale; poi cellule T Helper (CD4+) e cellule citotossiche (CD8+), con memoria (HLA - classe I e II / CD45RO, o di cellule attivate (FAS, FASL / CD25+ / CD63+). Successivamente nei linfociti del sangue periferico sono state esaminate:

1) la capacità citotossica antitumorale (specifica e aspecifica) mediante test di citotossicità al 51Cr e

2) la capacità di produrre citochine immunostimolanti e immunosoppressive. All'inizio i test sono stati condotti su di un gruppo di 20 militari mai andati in missione, e su un gruppo di 20 militari reduci da più missioni. Queste prime analisi condotte su un totale di 40 militari hanno evidenziato una frequente alterazione immunologica che si manifestava con una riduzione del rapporto nei linfociti T (CD3+) tra CD4+ e CD8+ che in analogia a quanto succede nell'AIDS e nei pazienti oncologici terminali era fortemente suggestiva di immunodepressione.

Negli stessi soggetti è stato poi osservato un aumento significativo della percentuale di linfociti B (CD19/CD20) immaturi. Si tratta di un atteggiamento simile a quello riscontrato in pazienti esposti al virus Epstein Barr (EBV), un virus oncogeno correlato nell'uomo alla eziopatogenesi di alcuni linfomi”.

Questi risultati sono confermati da altri studi scientifici, in cui è stata evidenziata un'immunosoppressione con spostamento dell'equilibrio tra Th1 e Th2 verso i Th2 , e la produzione di citochine.

Pharmacol Res. 2015 Oct;100:190-209. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y.

La possibilità che lo spostamento del sistema immunitario dal tipo Th1 a Th2 sia responsabile di reazioni patologiche, è stata sollevata e supportata da un aumento nella frequenza di reazioni allergiche, bassa attività delle cellule NK, bassi livelli di interferone gamma e IL-2.

Successivamente è stata identificata una sindrome legata alla somministrazione di adiuvanti vaccinali.

Nel 2010, Shoenfeld e Agmon-Levin hanno osservato che alcune condizioni patologiche tra le quali la miofascite macrofagica, la siliconosi e i disturbi post-vaccinali condividevano manifestazioni cliniche e meccanismi d'induzione simili ed erano innescati dall'esposizione ad adiuvanti.

Il legame tra queste quattro condizioni e gli adiuvanti è stato validato in modelli animali, indicando in tal modo l'esistenza di un meccanismo comune autoimmune/infiammatorio quale denominatore comune eziologico.

Exp Mol Pathol. 2002 Aug;73(1):19-27. Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. Asa PB¹, Wilson RB, Garry RF.

Adverse Drug React Toxicol Rev. 1998 Mar;17(1):1-17. Gulf War syndrome--a model for the complexity of biological and environmental interaction with human health. Jamal GA.

Neuromolecular Med. 2007;9(1):83-100. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA.

Expert Rev Clin Immunol. 2013 Apr; 9(4): 361-73. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld syndrome): clinical and immunological spectrum. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Jara Lj, Shoenfeld Y.

J Autoimmun. 2013 Dec; 47: 1-16. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y.

Immunol Res. 2016 Jul 14. Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models. Ruiz JT, Luján L, Blank M, Shoenfeld Y.

La Sindrome ASIA è stata definita come una sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti. I criteri proposti per la diagnosi di " ASIA " comprendono una serie di otto criteri principali e quattro criteri minori, elencati in tabella.

Shoenfeld Y, Agmon-Levin N: 'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36(1): 4–8.

Il meccanismo per l'autoimmunità indotta dai vaccini è collegato ai tre componenti di base dei vaccini: gli agenti infettivi, gli adiuvanti e i conservanti.

Tra questi, la componente adiuvante sembra giocare il ruolo maggiore.

Gli adiuvanti, dall'altra parte, forniscono la protezione fisica agli antigeni, assistono nella traslocazione dell'antigene al linfonodo e migliorano la risposta del sistema immunitario mediando un'esposizione più efficace e prolungata nel tempo dell'antigene alle cellule immunitarie.

La maggior parte degli adiuvanti agisce stimolando il sistema immunitario tramite due meccanismi. Innanzitutto, possiedono la proprietà di agire sul sistema immunitario aumentandone la risposta, e in secondo luogo possono agire come sostanze estranee capaci di indurre una reazione contro i corpi estranei (FBR) attraverso l'attivazione dell'inflammasoma, come si dirà in seguito.

Vaccine. 2009 May 26;27(25-26):3331-4. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. Tritto E, Mosca F, De Gregorio E.

Approfondimenti recenti sugli effetti negativi degli adiuvanti hanno dimostrato che non solo possono innescare l'autoimmunità, ma l'effetto dell'esposizione a lunga durata agli adiuvanti può avere come conseguenza l'insorgenza di neoplasie ematologiche e del sistema immunitario.

L'effetto adiuvante che conduce alla sindrome ASIA è legato a una predisposizione genetica determinato dall'HLA (HLA-DRB1 e HLA-DQB1) tuttavia queste barriere genetiche nei non predisposti possono essere superate dalla co-esposizione a più adiuvanti o ad altri fattori immunostimolanti come le infezioni.

L'assalto immunologico persistente durante lunghi periodi di esposizione a un antigene termina in un'attivazione immunitaria adattativa continua.

Tale meccanismo sembra essere la base fisiopatologica della stimolazione continua dei linfociti T/B che contribuisce alla genesi di molte delle patologie osservate indotte da vaccino.

L'attivazione della risposta innata e adattativa del sistema immunitario di lunga durata conduce a un esaurimento immunologico, in cui l'attivazione policlonale iniziale muta in oligoclonalità e infine a monoclonalità.

La stimolazione cronica perturba la maturazione delle cellule B e T e l'esaurimento immunologico colpisce il trofismo cellulare e tissutale delle cellule B e T per quanto riguarda l'infiammazione, le funzioni legate alla presentazione dell'antigene e l'integrità dell'architettura linfoide.

L'ipermutazione somatica e la ricombinazione genica nel caso delle cellule B o le cellule T che subiscono la ricombinazione V (D) J nei loci per il recettore (TCR), sono meccanismi noti.

La persistenza dell'antigene legato all'adiuvante, di per sé induce uno stato disfunzionale del sistema immunitario, in particolare nelle cellule T CD4+, che è solo in parte reversibile dopo la rimozione dell'antigene.

Lo sviluppo di linfadeniti è stato documentato dopo la somministrazione di vari tipi di vaccinazioni, con un tempo d'insorgenza fino a 190 giorni dopo la vaccinazione (post-vaccinal lymphadenitis; tra queste va segnalata la vaccinazione antidifterica e antitetanica).

Acta Virol. 1984 Mar;28(2):144-7. Effect of immunosuppression on morphological changes in CNS of monkeys infected with different measles virus vaccine strains. Sharova OK, Rozina EE, Gordienko NM, Shteinberg LS.

È stato evidenziato come l'immunosoppressione si associ a modificazioni genetiche (**aberrazioni cromosomiche**) e produzione di citochine infiammatorie, fatti che avvengono subito dopo la vaccinazione.

A conferma che l'immunosoppressione rappresenta un evento avverso alle vaccinazioni è da sottolineare che in alcune linee guida del 2007 si raccomandava che l'antitubercolina fosse eseguita **prima** di somministrare le vaccinazioni proprio perché la sua azione è inibita a seguito dell'immunosoppressione postvaccinale; inoltre si riporta anche la falsa sieropositività per HIV (VISP: vaccine-induced seropositivity) in seguito a vaccinazioni contro EpB, rabbia e influenza (a questi si può aggiungere anche **l'antitetanica** e antirosolia), indice dello spostamento dell'equilibrio Th1-Th2 verso la formazione di anticorpi (cioè verso i Th2) e dell'aumento di vulnerabilità alle infezioni.

Mediators Inflamm. 2003 Aug;12(4):203-7. Cytokine profile after rubella vaccine inoculation: evidence of

the immunosuppressive effect of vaccination. Pukhalsky AL¹, Shmarina GV, Bliacher MS, Fedorova IM, Toptygina AP, Fisenko JJ, Alioshkin VA.

Beitr Pathol. 1975 Dec;156(3):257-65. Lymphoreticular tissue lesions in mice after immunization

| |
|--|
| with typhoid fever vaccine and immunosuppression with azathioprine. Zóltowska A. Clin Diagn Lab Immunol. 1999 May;6(3):330-5. RNAs in the sera of Persian Gulf War veterans have segments homologous to chromosome 22q11.2. Urnovitz HB ¹ , Tuite JJ, Higashida JM, Murphy WH. Free PMC Article |
| N Engl J Med. 1984 Jan 19;310(3):198-9. Abnormal T-lymphocyte subpopulations in healthy subjects after tetanus booster immunization. Eibl MM, Mannhalter JW, Zlabinger G |
| Transfusion. 2009 Nov;49(11):2516-7. Rubella vaccination and transitory false-positive test results for human immunodeficiency virus Type 1 in blood donors. Araujo PR, Albertoni G, Arnoni C, Almeida K, Ribeiro J, Rizzo SR, Carvalho FO, Baretto JA, Manguiera C. |

Per quanto riguarda gli studi scientifici relativi alle vaccinazioni, i risultati più rilevanti riguardano l'analisi dei biomarcatori molecolari e in particolare:

- Alterazioni ossidative del DNA.

Le alterazioni ossidative del DNA rappresentano un fenomeno comune nelle cellule sia eucariote, sia procariote conseguente alla produzione endogena di specie reattive all'ossigeno; negli eucarioti la principale fonte di alterazioni ossidative endogene è costituita dalla fosforilazione ossidativa mitocondriale.

La produzione endogena di specie reattive dell'ossigeno aumenta nel caso di danno mitocondriale.

La cellula possiede vari meccanismi di riparazione per ovviare al danno ossidativo; l'insufficiente azione di tali sistemi può, soprattutto nelle cellule in ciclo, trasformare le lesioni molecolari ossidative in fenomeni mutazionali che, se persistono nel tempo, inducono l'insorgenza di patologie.

Uno dei principali marcatori di alterazione ossidativa del DNA è la 8-idrossi-2'-desossiguanosina (8-oxo-dG); questa lesione molecolare deriva dall'addizione di un radicale idrossilico al C8 della guanina.

Studi specifici ricavabili dalla letteratura scientifica sovranazionale permettono di individuare alcuni punti particolarmente interessanti. I risultati depongono per un sovraccarico funzionale T0-T1 dovuto all'incremento di attività psico-fisica e a profilassi vaccinali quantitativamente rilevanti.

Per verificare se l'incremento di alterazioni ossidative è compensato o meno dai meccanismi di riparazione del DNA è necessario verificare se esiste una correlazione tra l'aumento di 8-oxo-dG e l'aumento di alterazioni citogenetiche (micronuclei).

Analisi di polimorfismi genetici

Al fine di valutare l'eventuale impatto di agenti genotossici in soggetti particolarmente suscettibili sono stati analizzati alcuni polimorfismi genetici, tra i quali i seguenti sono risultati correlati all'aumento delle alterazioni ossidative del DNA:

- Glutathione transferasi M1 (GSTM1).
- Gene idrossi-guanina glicosidasi 1 (OGG1), il quale è in grado di rimuovere la 8-oxo-dG; presenta tre diverse varianti di cui la variante Cys326Cys rappresenta la situazione di rischio.

Il livello di addotti del DNA e il livello di 8-oxo-dG risultano maggiori nei soggetti GSTM1 negativi rispetto ai GSTM1 positivi sia a T0 che a T1.

Si ricorda che la coniugazione glutationica è in grado di neutralizzare sia metaboliti derivanti da esposizione a xenobiotici che formano addotti al DNA, sia specie reattive dell'ossigeno e metaboliti ossidanti che generano 8-oxo-dG.

Effetto combinato sui genotipi: i genotipi GSTM1 e OGG1 interagiscono con i livelli di alterazioni ossidative: in particolare il doppio genotipo di rischio incrementa sia la variazione T0-T1 (pari a 2.8 volte), che il livello T0 e T1.

Questa sottopopolazione è caratterizzata da un livello notevolmente maggiore di alterazioni ossidative già a T0 (livello di 8-oxo-dG 2.5 volte maggiore rispetto agli altri soggetti).

Ricerca di micronuclei in linfociti periferici

L'induzione di un danno genotossico riferito a esposizione ad agenti chimici o fisici durante le varie fasi del ciclo cellulare, se non riparato o riparato in modo errato, può essere espresso come danno cromosomico evidenziabile con la presenza di micronuclei dopo una divisione cellulare.

Attualmente il test del micronucleo applicato ai linfociti di sangue periferico rappresenta un biomarcatore validato nella valutazione della potenziale esposizione ad agenti genotossici e cancerogeni, quali radiazioni, inquinanti atmosferici, benzene e idrocarburi policiclici aromatici, metalli pesanti, farmaci antitumorali, pesticidi ed è un indicatore di rischio per il cancro e altre malattie degenerative.

Per quanto riguarda le vaccinazioni, valori medi più elevati sia in termini di frequenze a T0 e T1, sia di differenze, sono evidenti in soggetti sottoposti a 1 o più vaccinazioni.

Ricerca dei trans-riarrangiamenti Vgamma-Jbeta in linfociti periferici

La ricombinazione V(D)J, unico evento di ricombinazione somatica nei vertebrati, consiste in un processo di riarrangiamento del DNA fra i diversi segmenti variabili (V), diversità (D) e unione (J) dei loci dei recettori per gli antigeni durante gli stadi precoci maturativi dei linfociti T e B.

Studi pilota hanno dimostrato che esiste un'associazione tra i livelli di rischio di patologie e i livelli dei TRS (transriarrangiamenti) in:

- condizioni ereditarie come atassia-telengectasia;
- condizioni acquisite come esposizioni a pesticidi.

Da ciò ne discende, con un semplice ragionamento deduttivo, che la misura dei TRS Vgamma-Jbeta può essere considerato un marcatore del rischio per lo sviluppo di patologie.

È stato riscontrato, infatti, in alcuni studi (già citati) un valore di TRS decisamente incrementato; tali valori potrebbero essere espressione di occasionali espansioni clonali di linfociti attivati per determinati antigeni, come nel caso di ripetuti cicli di vaccinazioni.

Ciò che è importante sottolineare è che, in soggetti predisposti, le vaccinazioni danneggiano il DNA.

L'IPERIMMUNIZZAZIONE

Con il termine iperimmunizzazione s'intende la somministrazione di antigeni vaccinali in soggetti già immunizzati contro la specifica malattia.

L'iperimmunizzazione dovuta a un uso improprio del vaccino, può portare all'insorgenza di reazioni generalizzate dovute alla formazione di immunocomplessi circolanti.

Si può, infatti, dimostrare che le vaccinazioni somministrate in età pediatrica aumentano le modificazioni epigenetiche² del DNA rendendolo più vulnerabile al danno ossidativo di successive vaccinazioni effettuate in età adulta e al danno causato da sostanze

² Per modificazioni epigenetiche s'intendono le alterazioni del DNA che non modificano la sua sequenza ma la sua espressione, ne segue che tali modificazioni modulano l'attività del DNA in maniera continua, e sono fortemente dipendenti dagli stimoli esterni sia nocivi (vaccinazioni, farmaci, inquinanti ambientali, stress) che benefici.

Quando queste alterazioni diminuiscono la capacità di riparazione del DNA e la capacità di detossificazione della cellula, si verifica vulnerabilità seguita da instabilità genomica.

cancerogene o situazioni di stress; quindi la predisposizione a reazioni avverse ai vaccini in età adulta aumenta con il numero e tipo di vaccinazioni effettuate in età pediatrica.

| |
|---|
| Toxicol Appl Pharmacol. 2016 Jan 15;291:84-96. Zebrafish embryos as a screen for DNA methylation modifications after compound exposure. Bouwmeester MC, Ruiter S, Lommelaars T, Sippel J, Hodemaekers HM, van den Brandhof EJ, Pennings JL, Kamstra JH, Jelinek J, Issa JP, Legler J, van der Ven LT. |
| Adv Med. 2014;2014:867805. Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Non communicable Diseases: Focus on Human Studies. Dietert RR. Free PMC Article |
| Front Immunol. 2015 Sep 11;6:405. Epigenetic Codes Programing Class Switch Recombination. Vaidyanathan B, Chaudhuri J. Free PMC Article |
| Adv Exp Med Biol. 2016;903:3-15. Epigenetic Mechanisms as an Interface Between the Environment and Genome. Herceg Z. |
| Chem Res Toxicol. 2014 Mar 17;27(3):356-66. DNA adductomics. Balbo S, Turesky RJ, Villalta PW. |

UNA SCHEDA TECNICA

Si riportano le composizioni di un vaccino attualmente in commercio:

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFTETALL SOSPENSIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRE-RIEMPITA VACCINO DIFTERICO E TETANICO, ADSORBITO (A CONTENUTO RIDOTTO DI ANTIGENE)

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA -

Anatossina tetanica non meno di 20 UI

Anatossina difterica non meno di 2 UI

Alluminio idrossido (adsorbente) 1,5 milligrammi per dose da 0,5 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

03.0 FORMA FARMACEUTICA -

Sospensione iniettabile.

Sospensione opalescente.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE -

04.1 Indicazioni terapeutiche -

Vaccinazione combinata contro la difterite ed il tetano negli adulti e nei bambini di oltre 7 anni di età.

04.2 Posologia e modo di somministrazione -

Posologia

Una dose consiste in 0,5 ml.

La schedula vaccinale raccomandata sia per i bambini di età superiore a 7 anni che per gli adulti prevede un ciclo di base di tre somministrazioni di DIFTETALL, ai tempi 0,1 mese, 6–12 mesi e successive dosi di richiamo ogni 10 anni.

Il prolungamento degli intervalli raccomandati tra le varie somministrazioni del ciclo di base non pregiudica, entro certi limiti, l'efficienza della risposta anticorpale. Non è pertanto necessario ricominciare il ciclo primario qualora non siano trascorsi più di 12 mesi tra la prima e la seconda dose, e più di cinque anni tra la seconda e la terza.

Per quanto riguarda le dosi di richiamo, queste potranno essere somministrate, senza necessità di cominciare un nuovo ciclo, anche ad intervalli superiori a dieci anni.

Trattamento dei traumatizzati

Un'accurata pulizia chirurgica e un'adeguata copertura antibiotica si impongono, qualunque sia lo stato vaccinale del soggetto e, di conseguenza, l'immunoprofilassi attiva attenendosi alle seguenti norme:

– I soggetti che abbiano ricevuto un ciclo vaccinale primario completo e una o più dosi di richiamo non necessitano, a meno di un rischio di infezione particolarmente elevato, di ulteriori trattamenti profilattici se non sono trascorsi più di 5 anni dall'ultima dose

– In soggetti che abbiano ricevuto l'ultima dose di richiamo da più di 5 anni, e raccomandata la somministrazione di una dose di DIFTETALL o vaccino tetanico ANATETALL; le immunoglobuline specifiche antitetaniche non sono necessarie.

– In soggetti incompletamente vaccinati, o che abbiano ricevuto l'ultima dose di vaccino da più di dieci anni, è raccomandata la contemporanea somministrazione, in siti di inoculo diversi e con siringa diversa, di immunoglobuline specifiche e di una dose di DIFTETALL o vaccino tetanico ANATETALL

In soggetti non vaccinati, o di cui non sia possibile definire lo stato vaccinale, il trattamento specifico prevede la contemporanea somministrazione, con le modalità sopra descritte, di immunoglobuline e della prima dose di vaccino

Modo di Somministrazione

– DIFTETALL deve essere somministrato per via intramuscolare

Il vaccino non deve in alcun caso essere somministrato per via intravascolare. Per ulteriori istruzioni per l'uso vedere sezione 6.6.

04.3 Controindicazioni -

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla formaldeide.

Malattie febbrili o altre infezioni acute: la vaccinazione deve essere, di norma, differita in caso di malattie febbrili acute.

La presenza di affezioni minori non febbrili, quali raffreddori ed altre infezioni minori delle vie aeree superiori, non costituisce controindicazione alla vaccinazione.

Ugualmente non è necessario rimandare la vaccinazione in soggetti sottoposti a trattamento con cortisonici per uso locale o per uso sistemico a basso dosaggio, e in caso di affezioni cutanee quali dermatiti, eczemi o infezioni cutanee localizzate.

Stati immunitari alterati: persone con alterazioni del sistema immunocompetente per effetto di trattamenti immunodepressori possono avere una risposta più bassa. Pertanto è opportuno, a meno di diverse indicazioni d'urgenza, differire la vaccinazione finché non sia trascorso almeno un mese dalla fine del trattamento.

La condizione di sieropositività per HIV non costituisce di per sé stessa una controindicazione alla vaccinazione.

Allergie: manifestazioni di ipersensibilità immediata, o reazioni di tipo neurologico in seguito alla somministrazione di vaccino, rappresentano controindicazione assoluta a ulteriori dosi dello stesso vaccino. Comunque non costituisce controindicazione il dato anamnestico di precedenti effetti indesiderati in sede locale.

04.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego -

I pazienti affetti da immunodeficienza congenita o acquisita, possono essere vaccinati contro la difterite ed il tetano. In questi casi non è certo che la vaccinazione abbia successo.

Prima di somministrare un qualsiasi vaccino devono essere adottate tutte le precauzioni utili a prevenire reazioni indesiderate ed è necessario raccogliere l'anamnesi del soggetto con particolare attenzione all'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità a questo o ad altri vaccini.

Come per ogni altro vaccino iniettabile non può essere esclusa la comparsa di reazioni di ipersensibilità compresa la reazione anafilattica (che si verifica in meno di 1 persona su 10.000); mantenere disponibili adrenalina 1:1000 e corticosteroidi per trattare eventuali reazioni di tipo immediato.

Informazione sulla protezione fornita da DIFTETALL

Come per altri vaccini è possibile che non si raggiunga una risposta immunitaria adeguata in tutti i vaccinati.

DIFTETALL non è indicato per la vaccinazione nei bambini al di sotto dei 7 anni di età.

04.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione -

La vaccinazione antidifterica-tetanica è compatibile con l'esecuzione di altre pratiche immunitarie.

DIFTETALL può anche essere somministrato contemporaneamente alle immunoglobuline umane antitetaniche, purché siano usate siringhe e sedi di inoculo differenti.

L'effetto del vaccino può essere minore o incerto se viene somministrato nel corso di una terapia immunosoppressiva o se il sistema immunitario è compromesso a causa di una patologia.

04.6 Gravidanza ed allattamento -

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di DIFTETALL in donne in stato di gravidanza.

Lo stato di gravidanza non è una controindicazione per la somministrazione di vaccini a base di anatossine.

Allattamento

Non ci sono dati sull'uso di DIFTETALL durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari -

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari, pertanto faccia attenzione nel caso

che debba guidare veicoli e utilizzare macchinari dopo la vaccinazione.

04.8 Effetti indesiderati -

La convenzione che definisce la frequenza degli effetti avversi è la seguente:

Molto comuni ($\geq 1/10$);

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto rare ($< 1/10.000$);

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sui bambini dagli studi clinici

Popolazione adulta

Le seguenti reazioni avverse sono riportate negli studi clinici effettuati su 450 adolescenti o adulti vaccinati con DIFTETALL

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: linfadenopatia

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: eritema, gonfiore, dolore, indurimento, malessere, febbre

Comune: prurito in sede di iniezione, infiammazione al sito di iniezione, disturbi di tipo influenzale

Non comune: ematoma in sede di iniezione, orticaria

Infezioni ed infestazioni

Non comune: gastroenterite, otite media, faringite

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia, artralgia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Dati di Farmacovigilanza

In base ai dati emersi dopo la commercializzazione del vaccino, ulteriori reazioni avverse sono elencate di seguito, con frequenza non nota. Queste reazioni non sono state osservate nella banca dati clinica di DIFTETALL. Considerando le modalità con cui sono state riportate, non è possibile stimare la frequenza di queste reazioni avverse. Popolazione pediatrica. In base all'analisi dei dati relativi alle reazioni avverse rilevate dai rapporti di farmacovigilanza, il profilo di sicurezza di DIFTETALL nei bambini è simile a quello osservato negli adulti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia

Patologie gastrointestinali

Diarrea, vomito

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Linfadenopatia in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione.

Disturbi del sistema immunitario

Reazione allergica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Inappetenza

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Amiotrofia nevralgica

Patologie del sistema nervoso

Sindrome di Guillain Barre, sonnolenza, neurite del plesso brachiale

Patologie psichiatriche

Irritabilità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione cutanea

La somministrazione di qualsiasi tipo di vaccino può causare reazioni di ipersensibilità compresa la reazione anafilattica, i cui sintomi caratteristici sono: ipotensione grave e improvvisa, accelerazione o rallentamento del battito cardiaco, stanchezza o debolezza insolite, ansia, agitazione, perdita di conoscenza, difficoltà della respirazione o della deglutizione, prurito (specialmente alla pianta dei piedi o al palmo delle mani), orticaria con o senza angioedema (aree cutanee gonfie e pruriginose localizzate più frequentemente alle estremità, ai genitali esterni e al viso, soprattutto nella regione degli occhi e delle labbra), arrossamento della cute (specialmente intorno alle orecchie), nausea, vomito, dolori addominali crampiformi, diarrea. Eventuali effetti indesiderati

diversi da quelli sopra riportati devono essere comunicati al medico curante o al farmacista.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

04.9 Sovradosaggio -

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE -

05.1 Proprietà farmacodinamiche -

Categoria farmacoterapeutica: tossina tetanica in combinazione con la tossina difterica.
Codice ATC: J07AM51.

Preparato biologico per l'immunizzazione contro la difterite ed il tetano, costituito da una sospensione sterile di anatosina difterica e tetanica purificate ed adsorbite su idrossido di alluminio. La somministrazione del vaccino induce la produzione di anticorpi umorali, capaci di neutralizzare le tossine prodotte da *Clostridium tetani* e *Corynebacterium diphtheriae*. Il titolo degli anticorpi e la durata dell'immunità dipendono dal numero delle iniezioni ricevute. La somministrazione delle dosi raccomandate per una completa immunità assicura una protezione immunitaria che persiste per almeno 10 anni.

05.2 Proprietà farmacocinetiche -

Non applicabile.

05.3 Dati preclinici di sicurezza –

I dati preclinici provenienti da studi su animali sono limitati ma non rivelano alcun rischio particolare per l'uso umano.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE –

06.1 Eccipienti –

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Formaldeide in quantità non superiore a 0,001 mg (Residuo del processo produttivo)

06.2 Incompatibilità –

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

06.3 Periodo di validità -

3 anni.

La data di scadenza indicata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione -

Conservare in frigorifero (+2° C – +8° C). Non congelare.

06.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione –

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro di tipo I), con ago, copriago e pistone latex free.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione -

Agitare prima dell'uso. Ispezionare visivamente per la presenza di particelle o cambi di colore del prodotto. Nel caso, non usare il vaccino

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58233/9/WHO_VSQ_GEN_94.9.pdf

https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=5976&image_type=product_pdf

COMPONENTI DEL VACCINO CON TOSSICITA' DOCUMENTATA

I COSTITUENTI DEI VACCINI

I vaccini sono costituiti da:

- antigeni modificati opportunamente in modo da stimolare la produzione di anticorpi senza indurre attivamente l'infezione
- adiuvanti: sostanze che hanno la funzione di aumentare l'efficacia del vaccino.
- conservanti: sostanze che evitano il deterioramento del vaccino da parte di microorganismi nocivi.
- eccipienti: servono per migliorare le caratteristiche del prodotto o per permetterne la lavorazione.
- contaminazioni: le impurità chimiche e microbiologiche che si trovano nel prodotto finito e provengono dal ciclo produttivo del vaccino o dalle materie prime utilizzate.

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/thimerosal.pdf>

Per poter discutere nel dettaglio la funzione dei componenti dei vaccini è importante tenere presente le seguenti definizioni:

- la vaccinazione è l'iniezione di un vaccino (cioè di un farmaco che produce immunità contro una determinata malattia.
- l'immunizzazione è il processo mediante il quale si acquista un'ipotetica protezione da una malattia.

Anche se i termini "vaccinazione" e "immunizzazione" sono spesso usati come sinonimi, il significato non è identico.

Come già detto la vaccinazione è l'atto di somministrazione di un vaccino, mentre l'immunizzazione è il processo mediante il quale si acquisisce l'immunità nei confronti di un agente patogeno.

Sottoporsi a vaccinazione non significa necessariamente conseguire immunizzazione, perché l'individuo potrebbe non dare una risposta immunitaria al vaccino; ne segue che la vaccinazione non garantisce l'immunità ciò in funzione della modalità con cui il vaccino interagisce con il sistema immunitario e delle caratteristiche dell'individuo stesso (condizione genetica e stato di salute all'atto della vaccinazione), cioè per ogni vaccino l'efficacia (riduzione percentuale di una malattia in un gruppo vaccinato di

persone rispetto a un gruppo non vaccinato) non può mai essere del 100%; le persone che non rispondono in maniera ottimale alla vaccinazione si definiscono *non-responders*.

Aiuvanti

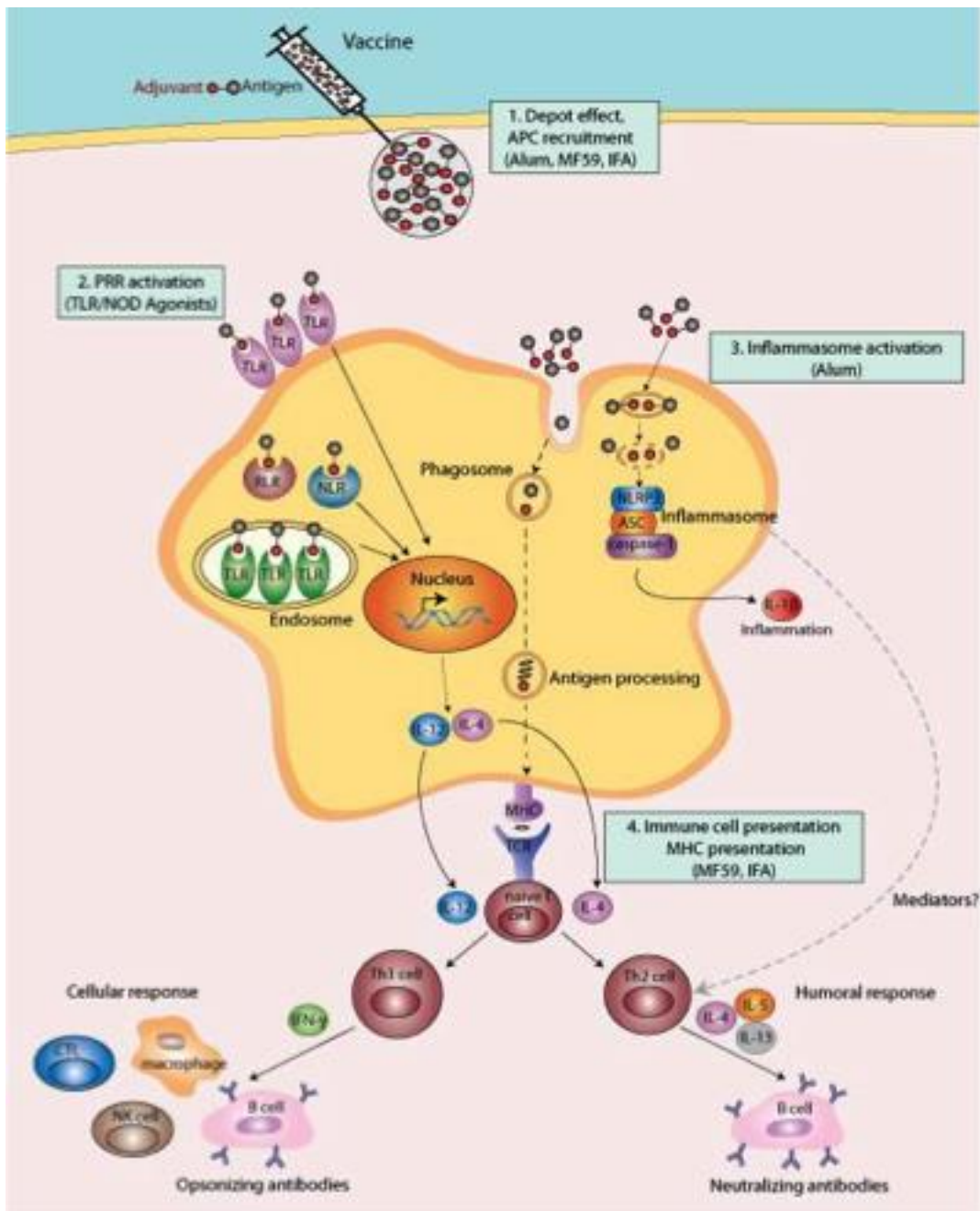
L'obiettivo della vaccinazione è l'induzione di un'immunità protettiva e in alcuni vaccini questa può essere migliorata da sostanze chimiche adiuuanti.

Gli adiuuanti sono stati descritti inizialmente come "sostanze utilizzate in combinazione con un antigene specifico per produrre una risposta immunitaria più robusta di quanto avviene con l'antigene da solo".

Gli adiuuanti sono quindi essenziali per migliorare e dirigere la risposta immunitaria adattativa contro gli antigeni del vaccino.

Questa risposta è mediata da due tipi principali di linfociti, le cellule B e T.

<http://www.invivogen.com/review-vaccine-adjuvants>



Dopo l'attivazione mediante le citochine, le cellule B si differenziano in cellule B della memoria (cellule B antigene-specifiche di lunga durata) o plasmacellule (cellule B effettrici che secernono grandi quantità di anticorpi).

La maggior parte degli antigeni attivano le cellule B attraverso le cellule T helper attivate (Th), principalmente le cellule Th1 e Th2.

Le cellule Th1 stimolano la produzione di IFN- γ , che attiva i macrofagi e induce la produzione di anticorpi opsonizzanti dalle cellule B.

La risposta Th1 induce principalmente un'immunità cellulo-mediata (risposta cellulare), che protegge contro gli agenti patogeni intracellulari (batteri invasivi, protozoi e virus). La risposta Th1 attiva i linfociti T citotossici (CTL), un sottogruppo di cellule T, che inducono la morte delle cellule infettate con virus e altri agenti patogeni intracellulari. Anche le cellule natural killer (NK) sono attivate dalla risposta Th1, queste cellule hanno un ruolo importante nell'induzione di apoptosi nei tumori e cellule infettate da virus.

Le cellule Th2 secernono citochine, tra cui IL-4, che inducono le cellule B a produrre anticorpi neutralizzanti. Le cellule Th2 generalmente inducono una risposta umorale (anticorpi) critica nella difesa contro gli agenti patogeni extracellulari (elminti, microbi extracellulari e tossine).

L'entità e il tipo di risposta dei linfociti T helper nei confronti di un vaccino possono essere fortemente influenzate dall'impiego di adiuvanti. Per quasi 80 anni, i sali di alluminio (di seguito definiti alluminio adiuvante) sono stati l'unico adiuvante in uso nei vaccini umani. Solo negli ultimi due decenni sono stati introdotti nuovi adiuvanti (es. MF59®, AS04) nella formulazione di nuovi vaccini autorizzati.

Meccanismo d'azione degli adiuvanti

Gli adiuvanti possono esercitare i loro effetti attraverso diversi meccanismi. Alcuni adiuvanti, come l'alluminio e le emulsioni (v. MF59®), agiscono come serbatoi di cessione in quanto generano depositi in cui gli antigeni rimangono intrappolati nel sito di iniezione, garantendo un rilascio lento dell'antigene stesso per mantenere protratta nel tempo la stimolazione del sistema immunitario (effetto depot).

Questi adiuvanti aumentano, quindi, la persistenza dell'antigene nel sito d'iniezione e aumentano il reclutamento e l'attivazione delle cellule che hanno l'antigene (APC).

Gli adiuvanti sottoforma di particolato (ad esempio l'alluminio adiuvante) hanno la capacità di legare gli antigeni per formare aggregati multimolecolari che favoriscono l'assorbimento da parte delle APC.

L'uso degli adiuvanti nei vaccini è legato quindi alla diversa modalità con cui un agente infettivo e un vaccino inducono la risposta immunitaria. Gli agenti patogeni entrano in contatto con l'organismo attraverso le mucose e attivano la prima linea di difesa del sistema immunitario, cioè la risposta innata tramite i fagociti e cellule NK, e successivamente attivano i linfociti che inducono la formazione di

cellule della memoria e di anticorpi; questa attivazione del sistema immunitario è diretta all'eliminazione dell'agente patogeno e a formare una riserva di cellule della memoria in grado di riconoscere gli antigeni patogeni, in caso di ulteriori infezioni.

| |
|---|
| Vaccine. 2010 Aug 31;28 Suppl 3:C25-36. Unmet needs in modern vaccinology: adjuvants to improve the immune response. Leroux-Roels G |
|---|

| |
|--|
| Immune Netw. 2015 Apr;15(2):51-7. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. Lee S, Nguyen MT. Free PMC Article |
|--|

| |
|--|
| ILAR J.2005;46(3):230-40. Basic concepts of immune response and defense development. McCullough KC, Summerfield A. |
|--|

I virus vaccinici, invece, sono introdotti per iniezione intramuscolare e raggiungono direttamente il circolo ematico attivando in modo molto debole il primo sistema di difesa fagocitario che prepara il sistema linfocitario all'attacco del virus.

L'uso degli adiuvanti è proprio quello di favorire una risposta immunitaria efficace; senza gli adiuvanti gli antigeni verrebbero totalmente degradati nel sito d'iniezione dagli enzimi DNAsi ; tuttavia il legame tra adiuvante e antigene modifica la conformazione dell'antigene rendendolo sì resistente agli enzimi di degradazione, ma anche causando la formazione di anticorpi diversi da quelli che si producono in risposta all'agente infettivo selvaggio; le conseguenze sono l'accesso dei virus vaccinici veicolati con l'adiuvante in ogni distretto dell'organismo e lo sviluppo di uno stato di infezione latente e subclinica, che attiva il sistema immunitario in maniera cronica senza però eliminare il virus.

I virus/batteri vaccinici vengono manipolati in modo da non essere in grado di sviluppare la malattia, e quindi anche la stimolazione del sistema immunitario da parte degli antigeni presenti nei vaccini è diversa da quella naturale, la risposta del sistema immunitario è più debole e limitata nel tempo perché la risposta innata è inferiore, motivo per cui sono necessari più richiami di vaccino, e ciò predispone allo sviluppo di autoanticorpi sia a causa della somiglianza tra parti dell'antigene modificato ed elementi dell'organismo (mimetismo molecolare), che al rilascio di antigeni del self in seguito all'infiammazione indotta dai vari componenti tossici presenti nel vaccino.

http://amsacta.unibo.it/3067/37/12_risposta_immunitaria_I_ed_ebook.pdf

| |
|---|
| Autoimmunity. 2005 May;38(3):235-45. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. Molina V, Shoenfeld Y. |
|---|

| |
|--|
| Autoimmune Dis. 2014;2014:437231. A Potential Link between Environmental |
|--|

ALLUMINIO

L'alluminio adiuvante è impiegato nella pratica vaccinale da oltre 50 anni per indurre un'immunizzazione efficace.

Glenny e i suoi collaboratori furono i primi ricercatori a dimostrare l'effetto adiuvante dei composti di alluminio nel 1926, con l'iniezione del tossoide difterico precipitato con allume di potassio.

I vaccini preparati secondo questo principio sono indicati nella pratica vaccinale come vaccini a base di allume-precipitato. Poiché tali preparazioni risultano essere particolarmente eterogenee sono stati sviluppati gel a base di alluminio idrossido idrato con la capacità di adsorbire le proteine dell'antigene da una soluzione acquosa secondo procedure ben standardizzate; tali preparazioni sono denominate vaccini a base di alluminio adsorbito. L'alluminio fosfato è stato introdotto nel 1946 in seguito alle ricerche di Ericson in cui il tossoide difterico veniva coprecipitato in una matrice di alluminio fosfato. L'alluminio adiuvante provoca una forte risposta Th2, ma è piuttosto inefficace contro gli agenti patogeni che richiedono l'immunità Th1-cellulo-mediata. Induce la risposta immunitaria mediante un effetto depot e l'attivazione delle APC.

Recentemente, l'inflammasome NLRP3 è stato collegato a proprietà immunostimolanti (e anche a tossicità), sebbene il suo ruolo nella risposta anticorpale adiuvante indotta rimanga controverso.

È da tenere presente che studi recenti hanno evidenziato il nesso di causa tra la somministrazione di adiuvanti e l'insorgenza della sindrome ASIA (sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti); in particolare l'alluminio è anche la causa di una patologia invalidante definita miofascite macrofagica, che si manifesta come reazione avversa alle vaccinazioni che lo contengono e per la quale è stata dimostrata una predisposizione genetica HLA (in particolare è stata dimostrata l'associazione tra HLA DRB1*01 e MMF).

Springerplus. 2015 Apr 16;4:181. The mechanisms of action of vaccines containing aluminum adjuvants: an in vitro vs in vivo paradigm. Ghimire TR.

Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Oct;41(2):163-8 Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y.

Come si può constatare l'alluminio agisce, proprio per la sua proprietà di adiuvante, stimolando il sistema immunitario e inducendo un ampio spettro di patologie; la sua immunotossicità è infatti ben documentata.

| |
|---|
| Lupus. 2012 Feb;21(2):223-30. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. Tomljenovic L, Shaw CA. |
|---|

| |
|---|
| http://vaccinesafetycouncilminnesota.org/wp-content/uploads/2012/01/Mechanisms-of-aluminum-adjuvant-toxicity-and-autoimmunity-in-pediatric-populations.pdf |
|---|

| |
|--|
| Chemosphere. 2014 Jun;104:1-6. Immunotoxicity of aluminum. Zhu Y, Li Y, Miao L, Wang Y, Liu Y, Yan X, Cui X, Li H. |
|--|

| |
|--|
| Vaccine. 2014 Sep 8;32(40):5149-55. A role for impaired regulatory T cell function in adverse responses to aluminum adjuvant-containing vaccines in genetically susceptible individuals. Terhune TD, Deth RC |
|--|

Quando l'alluminio è iniettato a livello intramuscolare le nanoparticelle di alluminio (AANs: aluminum adjuvant nanoparticles) vengono fagocitate dai macrofagi prima che queste possano entrare in soluzione; la fagocitosi è il meccanismo con cui i macrofagi presentano gli antigeni di batteri e altri agenti patogeni alle altre cellule del sistema immunitario; il problema delle AANs è che non vengono aggredite dagli enzimi dei macrofagi e quando sono al loro interno entrano in soluzione molto più lentamente. Le AANs quindi persistono per lungo tempo e i macrofagi lasciano fuoriuscire lentamente l'alluminio. I macrofagi che fagocitano le AANs diventano quindi dei serbatoi di alluminio altamente contaminanti, in quanto lo diffondono in ogni distretto del corpo, compreso l'encefalo poiché in grado di superare la barriera emato-encefalica.