



PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI

Globalizzazione, Migrazione, Salute e Vaccini

Giovedì 6 novembre 2008, ore 08.30 – 16.30

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini - Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

AUTORITÀ DI CONTROLLO, QUALITÀ DEI VACCINI E TUTELA DELLA SALUTE IN ITALIA E NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Dott. Carlo Pini

Direttore del Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB)
Istituto Superiore Sanità

La valutazione della qualità, della sicurezza e della efficacia di un farmaco è un passo fondamentale e preliminare alla immissione in commercio del farmaco stesso. Tale valutazione assume un valore particolare nel caso di farmaci biologici, a causa della loro particolare complessità e i vaccini, in quanto farmaci biologici, sono pertanto sottoposti ad un accurato processo di valutazione che ne assicura la corrispondenza a tutti i più moderni requisiti. Attualmente tale processo si basa sulla valutazione da parte di vari enti della documentazione relativa al prodotto in questione, accompagnata da analisi di campioni di prodotto effettuata con varie modalità. Al fine di tracciare un quadro completo per chiarire i vari passi che contribuiscono a garantire un processo di valutazione dei vaccini il più accurato possibile, si ritiene opportuno ricordare che in Europa la valutazione prima della immissione in commercio di un farmaco (incluso i vaccini) prevede sostanzialmente due possibilità, una a livello nazionale e una a livello centralizzato. Senza entrare nel dettaglio dei vari processi, l'Autorità di controllo Nazionale (l'Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA- in Italia) o quella Europea, rappresentata dalla European Medicines Agency (EMA) valuta attentamente attraverso esperti la qualità, la sicurezza e la efficacia del vaccino. Solo i farmaci in grado di soddisfare i più stringenti requisiti raggiungono il mercato e vengono resi disponibili a tutta la popolazione. Attualmente, salvo i vaccini ormai sviluppati da molto tempo che sono di provata efficacia e sicurezza, quali ad esempio i vaccini per il tetano, la difterite e la pertosse, il vaccino orale attenuato contro la poliomielite (Sabin) e i vaccini per parotite, morbillo e rosolia, che sono stati autorizzati in passato attraverso le singole autorità di controllo nazionali, i vaccini più recenti, costituiti in qualche caso anche da particolari associazioni di questi, sono tutti obbligatoriamente esaminati ed autorizzati dall'EMA, attraverso la procedura centralizzata, e pertanto associano ad una relativa innovatività legata all'utilizzo di particolari tecniche di produzione basate su approcci di ingegneria genetica, anche una adeguata attenzione nel processo valutativo, in linea con le complessità del prodotto stesso. Pertanto, la fase di intervento della Autorità di Controllo nazionale od europea assicura che il vaccino autorizzato rappresenti lo stato dell'arte per quanto concerne la sua qualità, sicurezza ed efficacia. A questo passo iniziale fanno seguito una serie di altri eventi che hanno come scopo quello

di mantenere il prodotto sotto controllo. Oltre alla classica procedura di farmacovigilanza, cui l'Autorità di Controllo fa ricorso per tutti i medicinali in commercio, e alla procedura di sorveglianza dei prodotti presenti sul mercato, i vaccini sono in genere sottoposti ad una procedura addizionale che prevede che una Autorità di Controllo europea o un laboratorio da essa delegato analizzi nuovamente ogni lotto di vaccino prima della sua immissione in commercio, dopo che è stato già analizzato ed ovviamente approvato dal produttore stesso. Questa procedura, definita di "batch release", si svolge in un contesto esclusivamente europeo nell'ambito del cosiddetto "Official Medicines Control Laboratories (OMCL) network", con regole ben definite e armonizzate in Europa. Più in dettaglio, proprio alla luce della grande importanza dei vaccini anche per il loro utilizzo a scopo profilattico nei confronti di un ampio pannello di malattie infettive, l'European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) ha gestito nel suo interno le attività dell'OMCL network, una rete appunto dei Laboratori Ufficiali per il Controllo dei Medicinali. Tale attività ha visto direttamente interessato per l'Italia l'Istituto Superiore di Sanità, che come altri istituti equivalenti ha il compito di saggiare appunto lotto per lotto i vaccini prima della loro immissione in commercio. Sino ad oggi la grande attenzione a livello regolatorio delle Autorità di controllo, supportata anche dalla esperienza della procedura di batch release, ha consentito di garantire un elevato livello per questi prodotti. Si coglie qui l'occasione per precisare che l'attività che l'Istituto svolge nel settore dei vaccini è focalizzata su due aspetti principali, uno legato alla analisi lotto per lotto dei prodotti prima della loro immissione in commercio e l'altro, svolto a supporto della attività dell'AIFA, di valutazione della documentazione allegata alla richiesta per la Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC). Un terzo aspetto, legato in particolare alla attività che esperti dell'Istituto svolgono in sede europea, è associato alla produzione di Linee Guida su vari aspetti relativi alla produzione di vaccini, sia per quanto concerne la loro qualità a livello biochimico che la loro sicurezza ed efficacia, anche in considerazione delle problematiche di farmacovigilanza.

Come già menzionato, la procedura di esaminare ogni lotto di vaccino prima della sua immissione in commercio (batch release) è in vigore da molti anni in Italia, prima che la possibilità di adottare questo approccio venisse introdotta a livello europeo con la direttiva 89/342/EEC, e venisse quindi ribadita nella direttiva 2001/83 e successivi emendamenti, recepita dal Decreto Legislativo 219 del 24 aprile 2006. Sin dal suo avvio, avvenuto quindi in Italia prima che le direttive europee lo codificassero, tale attività è stata sempre svolta dall'ISS, che ha portato avanti con grande attenzione e impegno questo compito. Da sottolineare che attualmente le attività di batch release avvengono in un contesto prettamente Europeo le cui regole sono stabilite, oltre che dalle direttive sopracitate, anche dalla attività coordinatrice dell'EDQM che da oltre un decennio (1995) ha creato un Network dei Laboratori Ufficiali del Controllo dei Medicinali (OMCL Network) che, come già accennato, comprende tutti Laboratori Ufficiali di tutti i Paesi afferenti al Network stesso, per una vasta gamma di attività di tipo analitico incluse quelle legate al batch release. L'Istituto Superiore di Sanità rappresenta per l'Italia il Laboratorio Ufficiale per il controllo dei Medicinali e proprio in base alle regole stabilite all'interno del Network, è stato oggetto di Audit europei da parte dell'EDQM che ne hanno ripetutamente certificato la qualità dell'attività svolta in tale ambito, anche grazie alla intensa attività scientifica nell'ambito dell'OMCL Network mediante partecipazione a studi collaborativi europei e a Proficiency test organizzati a livello internazionale. La responsabilità dell'Istituto quale OMCL italiano in tale contesto è stata di recente ribadita con il nuovo decreto del 31 marzo 2008 (GU n. 90 del 16.4.2008). Per quanto concerne il batch release, brevemente la procedura prevede che campioni di vaccino vengano inviati all'Istituto per la ripetizione di una serie di saggi critici identificati dalle Linee Guida internazionali, alla cui stesura hanno partecipato e partecipano esperti dell'Istituto. Tuttavia la procedura del batch release non

si limita alla semplice esecuzione dei saggi nella maniera indicata. Esso infatti prevede, parallelamente alla parte analitica, l'esame di una parte documentale, che riassume in uno schema nuovamente concordato a livello EDQM, una serie di informazioni che vengono accuratamente controllate dagli esperti dell'Istituto per la loro correttezza e corrispondenza a quanto stabilito. Si ritiene fondamentale ribadire che l'esperienza sviluppata in tale settore ha posto l'Istituto tra le posizioni leader in Europa, in un elenco che comprende tutti i più importanti Laboratori di controllo equivalenti europei impegnati nella valutazione dei medicinali. A partire dal gennaio 2008, tali attività sono sostanzialmente concentrate nel nuovo Centro nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB), costituito proprio per lo svolgimento in condizioni ottimali di questi compiti.

L'aspetto interessante associato alla procedura di batch release è che, dopo un periodo iniziale in cui i certificati emessi in Europa hanno avuto una ricaduta prettamente europea, non pochi sono oggi i paesi extraeuropei e in via di sviluppo che apprezzano il certificato europeo di rilascio del lotto, ad ulteriore garanzia della qualità del prodotto certificata da un laboratorio governativo europeo. In tal senso, si può concludere che la procedura nata in Europa per rafforzare il controllo su una certa categoria di prodotti è stata poi largamente apprezzata ovunque da altre autorità di controllo di paesi terzi, privi della capacità strumentale di un riesame lotto per lotto di questi vaccini.

In parallelo alla attività delle autorità regolatorie nazionali, dell'EMA e delle attività dell'EDQM sopra descritte, i vaccini sono stati sempre oggetto di grande attenzione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in particolare quelli a prevalente utilizzo in campagne vaccinali nei paesi in via di sviluppo, per la eradicazione di patologie infettive gravi quali ad esempio il vaiolo e la poliomielite. L'attività OMS rappresenta di fatto un ulteriore forma di controllo nell'ambito dei vaccini, infatti, ad integrazione delle attività dell'Agenzia Regolatoria e alla rete dei laboratori che operano il "batch release", sviluppa le proprie attività interagendo con entrambe le istituzioni e anche con le aziende produttrici, agendo come ente internazionale con la potenzialità di valutare sia i siti di produzione dei vaccini, anche da un punto di vista delle Buone pratiche di Fabbricazione (GMP - Good Manufacturing Practice), che la documentazione relativa al prodotto e le eventuali altre problematiche emerse nei vari casi specifici, inclusi gli episodi di farmacovigilanza associati a particolari vaccini. In tal senso, numerose attività di valutazione dei dossier di registrazione, l'attività ispettiva legata alle GMP e la stessa farmacovigilanza sono processi condotti in qualche caso con la diretta partecipazione di esperti dell'OMS. In tal senso, di grande interesse è il profondo coinvolgimento dell'OMS nella attività di pre-qualifica e qualifica, sia delle industrie che producono ad esempio vaccini per i paesi in via di sviluppo, accertando mediante ispezioni le capacità e la qualità produttiva, ma anche delle autorità regolatorie e dei laboratori ad esse associate, che devono garantire all'OMS un adeguato livello tecnico. A titolo di esempio, l'Istituto Superiore di Sanità è stato, con una frequenza regolare, oggetto di visite da parte dell'OMS, in particolare per l'aspetto legato al virus della poliomielite, e più di recente (2006) di una visita più ampia da parte di un team OMS per la valutazione della qualità analitica dell'Istituto stesso, nello specifico settore dei vaccini virali e batterici. In tale ultima occasione l'Istituto è stato valutato in stretta associazione con l'AIFA, quest'ultima ovviamente come Autorità di controllo che deve presiedere all'intero svolgimento delle attività valutative ed analitiche nel settore vaccini. L'esito di tali visite è sempre stato ampiamente favorevole.

Occorre segnalare che con il passare del tempo e con l'evolversi delle situazioni epidemiologiche, alcuni vaccini sono rimasti di utilizzo solo in paesi in via di sviluppo, e non sono più oggetto di mercato nei paesi Europei. Anche in questo caso, è grazie all'interessamento dell'OMS che tali produzioni vengono mantenute da parte delle varie aziende ad esclusivo (o quasi) utilizzo per i paesi in via di sviluppo. In tal senso, dunque, si è andata definendo una realtà in cui i vaccini più frequentemente utilizzati in paesi in via di sviluppo sono vaccini, che per la loro natura e la loro composizione, sono ormai non più utilizzabili in aree sviluppate e con caratteristiche epidemiologiche differenti, quale ad esempio i vaccini vivi antipolio, sostituiti in Europa per motivi epidemiologici con i vaccini uccisi. Pertanto, ancora maggiore appare l'attenzione delle Autorità di controllo, nazionali ed internazionali, nella gestione delle problematiche sia inerenti le vaccinazioni e i vaccini nei paesi industrializzati, che quelle nei paesi in via di sviluppo, caratterizzate da problematiche piuttosto differenti, ma entrambe con la necessità di garantire medicinali eccellenti e controllati. Come già accennato, a livello nazionale, l'Italia è coinvolta ampiamente sia attraverso le attività della Agenzia Italiana Farmaci che attraverso le attività dell'Istituto Superiore di Sanità, con strette collaborazioni con l'EMA e soprattutto con l'OMS.

In conclusione, i processi messi in atto a vario titolo dalle autorità di controllo nazionali ed internazionali nel settore dei vaccini sono in grado di garantire prodotti di elevata qualità, sicurezza ed efficacia. Tale garanzia è estesa a quei prodotti di utilizzo prettamente estero, in paesi in via di sviluppo ove l'epidemiologia delle varie patologie e le richieste vaccinali sono in parte differenti da quelle nei paesi ormai industrializzati. Questa garanzia, oltre che dai vari enti nazionali ed europei, è fornita anche attraverso l'operato dell'OMS che puntualmente svolge le proprie attività a sostegno delle campagne vaccinali nei paesi in via di sviluppo, gestite con la partecipazione dell'Unicef al fine di ottenere per tutti prodotti adeguati allo scopo.

Autorità di Controllo, qualità dei vaccini e tutela della salute in Italia e nei paesi in via di sviluppo

Carlo Pini

Direttore del

Centro Nazionale per la ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB)

Istituto Superiore di Sanità, Roma

carlo.pini@iss.it



Vaccini

- I vaccini sono medicinali biologici, sono cioè prodotti piuttosto complessi, ottenuti mediante metodi estrattivi o mediante tecnologie innovative
- Sono costituiti da molecole proteiche, glicoproteiche o polisaccaridiche o da molecole ottenute chimicamente dalla fusione delle stesse (coniugati) ovvero da batteri/virus vivi attenuati o uccisi
- Oltre che da parametri biochimici, l'attività dei vaccini è definita in base ad una misura del parametro di "attività biologica", che consente di valutare, con un test surrogato, la "potency" del prodotto lotto per lotto in fase di rilascio



Autorità di controllo e vaccini

- La valutazione della qualità, della sicurezza e della efficacia di un farmaco è un passo fondamentale e preliminare alla immissione in commercio del farmaco stesso.
- Vista la loro complessità, i vaccini sono oggetto di grande attenzione da parte delle autorità di controllo
- Analisi della documentazione (dossier) al fine di valutare qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto
- Analisi di laboratorio del prodotto, in fase autorizzativa e poi lotto per lotto (batch release)



Valutazione e Autorizzazione

- In estrema sintesi 2 vie autorizzative per arrivare ad immettere un prodotto in commercio, una nazionale ed una Europea
 - Agenzia Europea: European Medicines Agency (EMA)
 - Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA)
- Pannello di esperti e di Working Parties nazionali ed internazionali per valutare qualità, sicurezza ed efficacia



Autorizzazione alla commercializzazione

- Indipendentemente dalla via, un vaccino ottiene l'approvazione solo dopo un lungo iter valutativo in cui l'Autorità di controllo interviene a vario livello esaminando la documentazione fornita dalla Ditta
- Questa procedura è accompagnata da due altre attività
 - Analisi del prodotto
 - Visita e valutazione del (dei) sito(i) di produzione per compliance con le Buone Pratiche di Fabbricazione (cGMP)
- In tutto il processo, sia quello nazionale che quello europeo, a livello di documentazione o a livello analitico, il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità è molto importante.



Analisi del prodotto

- Analisi nel corso della fase autorizzativa
- Analisi di tutti i lotti di vaccino per alcuni parametri chiave prima della immissione in commercio (batch release)
- Analisi di campioni di vaccino prelevati dal mercato direttamente in Farmacie o in altre strutture sanitarie dedicate alla vaccinazione (catena del freddo, condizioni di conservazione, ecc.)



Analytical capability

- L'Istituto Superiore di Sanità, per la sua esperienza analitica, è il laboratorio di controllo dei medicinali – OMCL - (inclusi i vaccini) per l'Italia.
- Tutti i laboratori europei sono riuniti in un network (OMCL Network) coordinato dal Consiglio d'Europa nelle vesti dello European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).
- Per svolgere tali attività analitiche i laboratori devono essere accreditati o comunque sottoposti ad Audit da parte dell'EDQM o da altro ente interessato (OMS)



Analisi in fase autorizzativa

- E' fondamentale valutare i dati di processo di produzione e del prodotto al fine di acquisire una visione della qualità del vaccino, a supporto della sicurezza e dell'efficacia
- Tuttavia in alcuni casi è opportuno ripetere in fase autorizzativa alcune analisi effettuate dalla Azienda al fine di accertarsi ad esempio della bontà e della adeguatezza di alcuni metodi analitici proposti
- Può essere infine importante valutare la distanza tra i risultati del laboratorio della Azienda e quelli dell'OMCL anche al fine di allinearne l'esecuzione



Batch release

- In Europa: Analisi lotto per lotto dei vaccini con Direttiva 89/342/EEC reiterata con Direttiva 2001/83 ed emendamenti, recepita in Italia con D. Lgs 219 del 24.4.2006
- L'attività è coordinata dall'EDQM che ha prodotto, grazie ad esperti di tutta Europa, Linee Guida che descrivono i saggi da effettuare sui principali vaccini al fine di rilascio da parte dell'OMCL
- In Italia: Attività di Batch release svolta sempre dall'Istituto Superiore di Sanità
- Responsabilità riconfermata con decreto 31 marzo 2008
- Nel 2008 è stato reso operativo presso l'Istituto un Centro per l'espletamento di attività di parere a supporto dell'AIFA, dell'EMA e dell'OMS e per l'effettuazione delle analisi di laboratorio previste.



Piano di sorveglianza post-marketing

- In un piano annuale predefinito dall'AIFA, sentito anche l'Istituto, vengono elencati i vaccini da campionare
- I campionamenti tendono a valutare le condizioni di distribuzione e conservazione post magazzino di officina, per fornire un quadro della reale qualità del prodotto che raggiunge la popolazione.
- I campioni vengono saggiati con metodi scelti atti a monitorare la stabilità del prodotto.



Produzione vaccini e GMP

- La qualità, sicurezza ed efficacia dei vaccini è legata anche alla corretta produzione secondo processi convalidati ed approvati dalla Autorità di Controllo
- Il rispetto delle regole vigenti (cGMP) garantisce una produzione controllata e riproducibile nel tempo (batch to batch consistency)



Conclusioni

- Il sistema in essere consente che solo vaccini di elevata qualità, sicurezza ed efficacia raggiungano la popolazione
- I requisiti definiti dalle varie Autorità di Controllo (nazionali o internazionali) sono tra i più elevati a tutela delle popolazioni target di tali trattamenti
- Esportabilità del sistema in paesi in via di sviluppo



Paesi in via di sviluppo e Procedure di autorizzazione

- Molti paesi in via di sviluppo accettano prodotti provenienti da paesi industrializzati
- Non necessariamente esiste un meccanismo locale di valutazione della documentazione relativa al vaccino
- Per altri paesi con campagne vaccinali coordinate direttamente o indirettamente dall'OMS i vaccini devono essere esaminati a livello di documentazione secondo le regole dell'OMS



Batch release e paesi in via di sviluppo

- Attività propria dell'Europa
- Il retesting è garanzia aggiuntiva di qualità
- Crescente interesse fuori Europa per il certificato di retesting rilasciato da un OMCL europeo
- Parallelismo tra la realtà del Batch Release Europeo e i requirements dell'OMS, da sempre in prima linea nella lotta alle malattie infettive anche mediante l'impiego di programmi di vaccinazioni di massa
 - Testing solo di una percentuale dei lotti di prodotto, esame di tutta la documentazione.



Peculiarità dell'approccio OMS/ vaccini

- Da tempo l'OMS cura lo sviluppo di campagne vaccinali
- L'OMS interviene sia a livello di Azienda produttrice, sia a livello di Autorità di Controllo sia a livello di Analytical Capability mediante Audit/visite ispettive presso il sito di produzione ma anche presso l'Autorità e i laboratori.
- L'Istituto è stato oggetto di una visita nel 2006 da parte di un team di esperti dell'OMS con esito favorevole
- Esiste un processo di pre-qualifica da parte dell'OMS che identifica e valuta se le risorse ai vari livelli sono accettabili e idonee a garantire una adeguata fornitura di vaccino di adeguata qualità per i piani di vaccinazione gestiti, ad esempio, dall'Unicef.



Immunization: a major life-saver

The widespread establishment and implementation of immunization programmes over the past 30 years has led to remarkable achievements.

- ▶ Smallpox was eradicated in 1977.
- ▶ The worldwide incidence of poliomyelitis has dropped by more than 99% since 1988.
- ▶ Measles has been eliminated in the Western Hemisphere and measles mortality has decreased by an estimated 68% globally from 2000 to 2006.
- ▶ Neonatal tetanus mortality has been reduced by about three quarters. The estimated number of deaths decreased from 800 000 in the 1980s to under 200 000 in recent years.
- ▶ Seventy-nine per cent of children under one year of age are estimated to have received three doses of diphtheria-tetanus-pertussis (DTP3) vaccine* in 2006.
- ▶ Overall, between 2 and 3 million deaths from diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), and measles are estimated to be prevented annually as a result of immunization. Hepatitis B vaccination prevents an additional 600 000 future deaths (from liver cirrhosis and liver cancer) annually.

* Coverage with DTP3 vaccine is generally used as an indicator for a fully immunized child. DTP coverage is also an indicator of health system performance.

OMS

- Rendere disponibili i vaccini, grazie anche all'intervento economico dei singoli paesi industrializzati, ai paesi in via di sviluppo
- Valutare e controllare che gli standard siano rispettati
- Estendere sempre più la copertura vaccinale nei confronti di vaccini più avanzati
- Incrementare gli studi volti allo sviluppo di nuovi vaccini per nuove patologie.



Esempi di vaccini in ambito OMS

- Difterico
- Tetanico
- Pertosse
- HiB
- Polio
- MMR
- Epatite B
- Rota
- Papilloma
- Meningococco
- Pneumococco
- Varicella



Conclusioni

- Numerosi approcci sono in essere per garantire che i vaccini siano sicuri ed efficaci e di qualità idonea e riproducibile nel tempo anche quando utilizzati nei paesi in via di sviluppo.
- Le Autorità di controllo nazionali (AIFA) ed internazionali (EDQM, EMEA, OMS) si applicano per garantire che il vaccino sia sempre il più affidabile possibile, indipendentemente da dove viene prodotto e/o controllato e da chi lo utilizza
- La grande maggioranza dei vaccini è fornita da produttori dei paesi industrializzati
- Di grande interesse l'iniziativa di produttori locali con il compito di rendere più autonoma la gestione di questi prodotti in funzione delle necessità interne.

