INFLUENZA A H1N1
Tra Dubbi e Certezze … Istruzioni per l'Uso

II Giornata

Mercoledì 23 Settembre 2009

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158
Roma (P.zza San Silvestro)

PANDEMIA: IL RUOLO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' NELLA VALUTAZIONE E CONTROLLO DEI VACCINI PANDEMICI

Carlo Pini, Laura Campitelli, Graziella Morace, Francesca Beneduce, Elisabetta Iona, Francesco Marino e Patrizia Iacovacci
Unità Vaccini Influenzali, Centro per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB). Istituto Superiore di Sanità

Come già sottolineato in precedenza nel corso di una Giornata dedicata di recente dalla Associazione Dossetti alla problematica delle vaccinazioni nel mondo, 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 requisiti di qualità e sicurezza necessari in modo da garantirne la massima efficacia e ridurne al minimo i rischi potenziali.

Tale processo è considerato così fondamentale che, sebbene con opportune modifiche e snellimenti che tengano in debito conto il contesto di una emergenza, è utilizzato anche per i vaccini in grado di contrastare la attuale pandemia, costituiti in modo tale da essere efficaci nei confronti del nuovo virus influenzale H1N1.

Normalmente il processo di valutazione di un farmaco biologico 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 procedure, 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 (EMEA) 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, che sono stati autorizzati in passato attraverso le singole autorità di controllo nazionali, i vaccini più recenti sono tutti esaminati ed autorizzati dall'EMEA, attraverso la procedura centralizzata. Nello specifico caso della pandemia, alcuni anni or sono l'EMEA ha sviluppato una procedura *ad hoc* che

consentisse una adeguata rapidità nel caso si fosse arrivati di fronte alla necessità di autorizzare in tempi brevissimi un vaccino per tale situazione di emergenza.

Tale procedura si basa sul concetto di "mock-up dossier", in altri termini sul concetto di un dossier standard, sostanzialmente contenitore per un ceppo influenzale preso a campione tra i potenziali ceppi pandemici identificati appunto di recente, quali ad esempio il ceppo H5N1 (responsabile della influenza cosiddetta aviaria). Da tale processo sono emersi una serie di prodotti autorizzati in cui, al pari di quanto avviene per l'influenza stagionale, in caso di pandemia si dovrebbe procedere semplicemente con il sostituire il ceppo "mock" con il ceppo realmente pandemico (nello specifico caso attuale il ceppo H1N1) valutando essenzialmente i dati di qualità prima della autorizzazione e successivamente i dati di siero-conversione nei soggetti vaccinati.

Pertanto, l'intervento della Autorità di Controllo europea assicura che il vaccino autorizzato, anche in condizioni critiche come quelle di una pandemia, 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.

Nel contesto generale appena descritto, l'Istituto Superiore di Sanità è entrato ed entra a pieno titolo per una serie di attività, sia a livello di valutazione dei dossier di registrazione dei vaccini pandemici, sia a livello di esame di ciascun lotto di vaccino pandemico, sia contribuendo a definire strategie vaccinali in collaborazione con altre strutture nazionali ed internazionali. Per quest'ultimo aspetto si rimanda agli interventi di altri esponenti dell'Istituto.

Per i primi due aspetti, l'attività che l'Istituto svolge nel settore dei vaccini pandemici è focalizzata da un lato sulla valutazione dei dossier per la qualità, sicurezza ed efficacia a supporto della attività regolatoria propria dell'AIFA e dell'EMEA, e dall'altro sulla analisi lotto per lotto dei prodotti prima della loro immissione in commercio. Molte di tali attività, compresa la valutazione dei vaccini antinfluenzali, sono 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.

Nell'ambito del primo aspetto, legato in particolare alla attività che esperti dell'Istituto svolgono anche in sede europea, due sono le principali attività svolte, una legata 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, e l'altra quella già menzionata di valutazione dei dossier a supporto delle attività AIFA, sia a livello nazionale che Europeo. In tal senso, esperti dell'Istituto sono parte di varie task force create sia in ambito AIFA che

EMEA per consentire la gestione rapida e corretta delle procedure autorizzative sia europee che nazionali.

Per quanto riguarda specificamente la valutazione dei dossier dei vaccini pandemici, gli esperti dell'Istituto hanno avuto un ruolo attivo nella procedura di valutazione ed approvazione dei vaccini mock-up, e sono attualmente impegnati nella procedura di sostituzione del ceppo "mock" con il ceppo H1N1. In particolare tale variazione si basa su una procedura di "Rolling Review", stabilita dall' EMEA, che fissa tempi strettissimi, in modo da accelerare il più possibile il cambiamento di ceppo. Tale procedura prevede un ciclo preliminare di valutazione che deve essere completato in due settimane, seguito dalla presentazione ufficiale della documentazione da parte della ditta produttrice e dalla emissione di un parere da parte degli esperti entro 3 giorni.

Per quanto concerne l'altro compito in cui l'Istituto è coinvolto, esso prevede l'obbligo di esaminare ogni lotto di vaccino prima della sua immissione in commercio (batch release) per garantire la rispondenza ai requisiti di qualità richiesti (per es. il contenuto di antigene e i livelli di endotossina conformi ai limiti).

Tale procedura è in vigore da molti anni in Italia, ancora prima che la possibilità di adottare questo approccio venisse in origine introdotta a livello europeo con la direttiva 89/342/EEC. Sin dal suo avvio, tale attività è stata sempre svolta dall'ISS, che ha portato avanti con grande attenzione e impegno questo compito, nella consapevolezza della sua importanza per la sanità pubblica. Da ribadire che attualmente le attività di batch release avvengono in un contesto prettamente Europeo le cui regole sono stabilite dalla attività coordinatrice dell'EDQM che da oltre un decennio (1995) ha creato un Network dei Laboratori Ufficiali del Controllo dei Medicinali (OMCL Network).

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. La responsabilità dell'Istituto quale OMCL italiano in tale contesto è stata di recente ribadita dal 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 ufficiali di controllo europei impegnati nella valutazione dei medicinali. Inutile sottolineare che in un contesto di pandemia tale procedura di batch release deve essere condotta in tempi brevissimi, in parallelo con l'Azienda produttrice, nell'ottica di abbreviare al massimo i tempi tra i risultati del controllo effettuato dalla azienda, quelli ottenuti dall'Istituto e l'emissione dei certificati indispensabili per la distribuzione del prodotto sul mercato.

In conclusione, i processi messi in atto a vario titolo dalle autorità di controllo nazionali ed internazionali nel settore dei vaccini per la influenza pandemica sono in grado di garantire la disponibilità per la popolazione di prodotti di elevata qualità, sicurezza ed efficacia in tempi adeguati alle necessità di una pandemia. In tale ambito l'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità è di alto livello e i contributi forniti a livello europeo sono sempre caratterizzati da un elevato livello scientifico.

Pandemia. Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nella valutazione e controllo dei vaccini pandemici

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

Virus influenzali e Vaccini

- Virus
  - RNA, numerose proteine con varie funzioni indispensabili per la biologia del virus
- Antigeni
  - Emagglutinina (H) e neuraminidasi (N) rilevanti nella vaccinazione (H1N1 nel virus responsabile della corrente pandemia)
- Vaccini
  - Contengono in varia formulazione quantità variabili della due molecole. La misura del “principio attivo” (SRID) riguarda la emagglutinina I vaccini possono avere adiuvanti o meno.

Autorità di controllo e vaccini

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

Valutazione e Autorizzazione

- In estrema sintesi due vie autorizzative per arrivare ad immettere un prodotto in commercio, una nazionale ed una Europea
  - Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA)
  - Agenzia Europea: European Medicines Agency (EMEA)
- 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.

Pandemia e vaccini – approcci regolatori

- I vaccini pandemici sono sostanzialmente valutati a livello centralizzato EMEA.
- L'iniziativa in via preventiva di porre attenzione ad una potenziale pandemia ha creato una procedura EMEA basata sul mock –up dossier
- I mock –up dossier, basati su virus H5N1, sono stati approvati dall'EMEA negli anni precedenti secondo una tempistica standard .
- L'Italia ha agito come coordinatore per uno di questi vaccini.
- Al pari di quanto accade con le autorizzazioni relative a vaccini per la prevenzione della influenza stagionale, il mock –up dossier è stato oggetto questa estate di una variazione per cambio di ceppo da H5N1 all'attuale H1N1. La procedura è in corso.
- A seguito della pandemia, tale processo di variazione, invece che nei tempi classici, è stato condotto secondo un "rolling review process " che ha previsto e prevede tempi strettissimi e facilitazioni procedurali.

Rolling review

- Le Aziende titolari di un mock-up dossier (prodotto registrato con un virus modello – H5N1) applicano all'EMEA per il cambio di ceppo (H1N1) sottomettendo i dati relativi al nuovo ceppo a "pacchetti" (DS, DP, ecc.) invece che come un unico dossier completo.
- Ad ogni "ciclo" di due settimane corrisponde un documento di valutazione e una opinione
- Questo processo abbrevia notevolmente i tempi globali del processo ma non ne riduce la qualità.

ISS e valutazione del vaccino

- Assessment del dossier nei vari cicli di Rolling Review in collaborazione con AIFA e altre isitutzioni
  - Parte relativa alla qualità
  - Parte relativa alla clinica
    - Come nella influenza stagionale i dati reali di immunogenicità del vaccino specifico vengono generati in corso di somministrazione
  - Eventuale considerazione specifica alla parte non clinica se specifici aspetti emergono dalla valutazione del nuovo ceppo

ISS e analisi del vaccino

- Esaurito l'aspetto di valutazione dei dossier, per il vaccino pandemico, al pari di molti altri prodotti biologici, si apre la fase di valutazione analitica del prodotto, sulla base di approcci e metodi codificati a livello europeo
- In altri termini un dossier approvato è condizione necessaria ma non sufficiente perché un vaccino sia commercializzato.

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)

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'EMEA 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)
- Anche tale attività, di competenza AIFA, viene svolta con il costante e qualificante contributo di personale dell'Istituto.

Conclusioni

- Numerosi approcci sono in essere per garantire che i vaccini per il virus della pandemia influenzale siano sicuri ed efficaci e di qualità idonea e riproducibile nel tempo.
- Le Autorità di controllo nazionali (AIFA) ed internazionali (EDQM, EMEA, OMS) si sono applicate e si applicano per garantire che il vaccino sia sempre il più affidabile possibile, nonostante la necessità di disporre di prodotti in tempi brevi.
- Nessun criterio standard di qualità, sicurezza ed efficacia è venuto meno nella valutazione dei vaccini sottoposti a procedure di autorizzazione alla immissione in commercio.
- Le procedure di rilascio di ogni singolo lotto di vaccino, normalmente in vigore e svolte per l'Italia dall'Istituto Superiore di Sanità, sono applicate anche al vaccino pandemico. Opportuni approcci procedurali hanno consentito tempi brevissimi per l'espletamento di questa fase

Strutture ISS coinvolte nella problematica della valutazione dei vaccini pandemici in cooperazione con EMEA e AIFA

- CNESPS (aspetti clinici)
  - Stefania Salmaso
  - Silvia Declich
  - Caterina Rizzo
- Dipartimento Farmaco (aspetti non clinici)
  - Francesca Maria Cometa
  - Annarita Meneguz
- CRIVIB (qualità e batch release)
  - Laura Campitelli
  - Graziella Morace
  - Elisabetta Iona
  - Francesca Beneduce
  - Francesco Marino
  - Patrizia Iacovacci
  - Simonetta Pulciani
  - Carlo Pini