

I vaccini influenzali pandemici autorizzati con procedura "core dossier"

La nota esplicativa dell'EMA

(24 settembre 2009)

Obiettivi

La Commissione Europea (CE) e l'EMA (European Medicines Agency), nell'ambito della pianificazione della preparazione ad una pandemia influenzale, hanno previsto una procedura specifica per consentire, durante il periodo interpandemico, la presentazione e la valutazione di dossier pandemici primari¹ (relativi a vaccini prototipo) e il rilascio di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) da utilizzare solo nel caso di una pandemia ufficialmente dichiarata (Fase 6 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS). La procedura prevede la valutazione in corsia veloce (*fast track assessment*), quale semplice variazione dell'AIC già rilasciata, dei dati relativi alla sostituzione del ceppo contenuto nel vaccino prototipo con quello pandemico raccomandato.

Scopo di questo documento è di fornire dettagli sul razionale scientifico che il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA) ha utilizzato per giungere alle sue conclusioni sul rapporto rischio-beneficio dei vaccini in questione, seguendo le procedure aggiornate per la sostituzione del ceppo pandemico A(H1N1)v. Il documento considera inoltre diversi aspetti delle condizioni d'uso di questi vaccini. In particolare viene chiarito quale sia stato il razionale del CHMP nel considerare, come presupposto per l'approvazione dei vaccini pandemici, l'estrapolazione dei dati ottenuti dagli studi clinici condotti utilizzando i vaccini prototipo, enfatizzando soprattutto le questioni attinenti a gruppi specifici di popolazione, quali l'uso in età pediatrica e durante la gravidanza.

1. Il dossier pandemico primario (**core pandemic dossier**) contiene i dati di qualità, non clinici e clinici relativi al prototipo del vaccino influenzale pandemico (**mock-up vaccine**). Ad eccezione degli antigeni virali, il vaccino prototipo ha le stesse caratteristiche del vaccino pandemico finale (quello contenente gli antigeni del ceppo che è causa della pandemia in atto). Il vaccino prototipo è preparato utilizzando un ceppo differente da quelli normalmente circolanti nel periodo interpandemico, in modo da poterne valutare l'immunogenicità in una popolazione con quote minime o assenti di una preesistente immunità specifica dosabile.

Premessa

Una pandemia influenzale è una epidemia globale di influenza che si verifica in conseguenza della diffusione di un ceppo di tipo A nei confronti del quale la maggioranza della popolazione, o la maggioranza dei soggetti appartenenti ad alcune classi di età, è poco o per nulla immune. Le epidemie stagionali di influenza sono causate da ceppi A e B strettamente correlati a quelli circolati negli anni precedenti, per cui gran parte della popolazione può risultare almeno parzialmente immune ad uno o più di questi virus. Al contrario, i virus A che causano pandemie sono antigenicamente distinti dai ceppi in circolazione durante le epidemie stagionali e sono sottotipi o del tutto nuovi o discendenti da sottotipi che non hanno circolato nella popolazione da un lungo periodo di tempo.

Nell'aprile 2009, è stato identificato e caratterizzato un nuovo ceppo di influenza umana A(H1N1)v.

L'11 giugno 2009 l'OMS ha dichiarato la Fase 6 della pandemia influenzale, che riflette l'elevata trasmissione del virus da persona a persona in diverse regioni dell'OMS. La malattia è stata identificata dall'OMS e dalle altre agenzie internazionali come **pandemia (H1N1) 2009**, mentre per il virus è stata scelta la denominazione **influenza A(H1N1)v** (dove v indica la variante).

L'infettività del ceppo virale A(H1N1)v è stata stimata essere più alta di quella dei ceppi stagionali recentemente circolanti a causa dei più bassi livelli di immunità preesistente nella popolazione. Le stime attuali dell'incidenza dei casi da virus A(H1N1)v durante la prima, maggiore ondata di infezione, variano approssimativamente dal 10 al 30% nelle differenti aree geografiche. Conseguentemente, c'è da attendersi che, nel periodo pandemico, il numero reale delle infezioni clinicamente apparenti, quello dei casi che richiedono l'ospedalizzazione e quello dei decessi saranno più alti di quelli che sono stati osservati negli anni recenti per l'influenza stagionale. Queste stime possono cambiare (per eccesso o per difetto) durante il corso della pandemia.

Il corso di ogni pandemia è influenzato dalle caratteristiche del virus, non escludendo di considerare tutte le

mutazioni di minore entità (*drift*) che si verificano durante il periodo pandemico ed il grado di immunità preesistente nei diversi segmenti di popolazione. L'incidenza e la mortalità variano di conseguenza da una pandemia all'altra. La gravità della malattia può anche cambiare durante la pandemia, così come può differire in rapporto all'età e alle eventuali sottostanti condizioni che predispongono alle complicazioni dell'infezione.

Finora, nell'attuale pandemia solo il 2% dei casi confermati è occorso in soggetti al di sopra dei 65 anni. In Europa, l'età mediana di coloro che hanno contratto l'infezione durante un viaggio è stata di 25 anni e di 13 anni in quelli contagiati nel proprio Paese. Quasi l'80% dei casi si sono verificati negli individui al di sotto dei 30 anni di età. I decessi sono stati registrati sia nei soggetti precedentemente sani che in quelli con condizioni sottostanti, come un'eventuale gravidanza, che potrebbero predisporre alle complicazioni dell'influenza. Per maggiori informazioni sulle caratteristiche cliniche della malattia causata dal virus influenza A(N1H1)v si prega di consultare il *Risk Assessment report* aggiornato disponibile sul sito dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)².

Considerata la minaccia per la salute pubblica, l'obiettivo del CHMP è stato quello di assicurare che vaccini basati su una solida valutazione dei dati fossero resi disponibili non appena possibile, prima dell'inizio della stagione influenzale 2009-2010 nell'emisfero settentrionale.

Due autorità regolatorie non europee, la statunitense Food and Drug Administration (FDA) e l'Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), hanno recentemente approvato vaccini non adiuvati per A(H1N1)v.

L'approvazione dei dossier primari basati su vaccini prototipo

La procedura di valutazione in corsia veloce (*fast track assessment*) per i vaccini influenzali pandemici può essere utilizzata solo dopo che l'OMS e l'Unione Europea (UE) abbiano ufficialmente dichiarato la pandemia (Fase 6 OMS), ed è guidata da documenti di riferimento specifici³. La procedura prevede la presentazione e la valutazione di un dossier primario (*core dossier*) pandemico durante il pe-

riodo interpandemico, a cui fa seguito la valutazione in corsia veloce dei dati relativi alla sostituzione del ceppo contenuto nel vaccino prototipo con quello pandemico raccomandato, da attuare come variazione dell'AIC.

Questi documenti sono basati su un approccio "*proof of principle*" (dimostrazione della validità del principio) secondo il quale i dati di sicurezza e di immunogenicità sono ottenuti utilizzando una formulazione di vaccino prototipo che contiene sottotipi di influenza A nei confronti dei quali la maggioranza della popolazione è vergine (*naïve*). Gli stessi dati possono quindi essere estrapolati alla medesima formulazione quando contiene il ceppo pandemico A(H1N1)v.

Questi principi sono basati sui seguenti presupposti:

- È atteso che la risposta immunitaria a uno specifico vaccino prototipo, contenente un ceppo verso il quale i soggetti compresi entro un determinato intervallo di età sono immunologicamente vergini, predica la risposta evocata, in una popolazione paragonabile, dal medesimo vaccino, nella medesima formulazione, nel caso contenga una variante dello stesso sottotipo oppure un sottotipo differente di influenza A.
- È atteso che i dati di sicurezza ottenuti negli studi clinici utilizzando uno specifico vaccino prototipo predicano il profilo di sicurezza osservato, in una popolazione paragonabile, con la medesima formulazione nel caso contenga una variante dello stesso sottotipo o un diverso sottotipo di influenza A.
- Il vaccino influenzale pandemico prototipo è una copia del futuro vaccino influenzale pandemico sia per quanto attiene alla formulazione della composizione (componente antigenica, eccipienti e sistema adiuvante, se utilizzato), che alla produzione e ai controlli. Il vaccino prototipo è prodotto nello stesso modo del vaccino influenzale pandemico finale, ma non contiene gli antigeni del ceppo pandemico effettivo.

I processi produttivi e la formulazione dei vaccini prototipo sono frutto dell'esperienza precedentemente acquisita. Infatti, per quanto è possibile, essi sono stati basati sulle metodologie consolidate relative alla produzione dei vaccini influenzali stagionali o su metodologie per molti versi simili ad esse. Il ricorso a processi consolidati offre il vantaggio, rispetto a metodi di produzione e formulazioni completamente nuovi, di poter utilizzare l'esperienza acquisita dai produttori e i dati che sono già disponibili.

Basandosi su questi principi fondamentali, la soluzione *mock-up/core dossier* permette di innestare il ceppo pandemico in un vaccino già autorizzato e rende quindi

2. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

3. Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (CPMP/VEG/4986/03). Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisations Application (CPMP/VEG/4717/03).

possibile la rapida approvazione del vaccino pandemico, consentendo prendere in considerazione tutti i dati ottenuti con il corrispondente vaccino prototipo insieme a quelli specifici propri del ceppo pandemico.

Nelle settimane e nei mesi a venire, sono attesi ulteriori dati clinici per le versioni pandemiche A(H1N1)v di ciascuno dei vaccini approvati grazie alla procedura dei dossier primari. I dati provenienti dagli studi clinici in corso o programmati, e specificati nei piani concordati di farmacovigilanza e di gestione del rischio (*risk management plans, RMPs*), saranno esaminati non appena disponibili. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) sintetizza i dati clinici attuali e sarà aggiornato in tempo reale mano a mano che i nuovi dati saranno presentati e valutati.

Estrapolazione ai vaccini pandemici A(H1N1)v delle esperienze acquisite con i vaccini prototipo

Nei tre dossier primari che hanno portato all'approvazione di un vaccino prototipo, quasi tutti i dati clinici sono stati ottenuti utilizzando formulazioni vaccinali che includevano un ceppo di influenza A(H5N1). Per ciascuno dei tre vaccini sono stati trattati negli studi clinici approssimativamente 500-5000 soggetti.

Le considerazioni che consentono di estrapolare i dati clinici comprendono i seguenti punti:

- a.** i dati di immunogenicità disponibili per i vaccini prototipo approvati sono stati generati utilizzando un ceppo verso il quale la maggioranza dei soggetti era immunologicamente vergine, sulla base dei risultati dei test di inibizione dell'emoagglutinazione eseguiti prima della vaccinazione e, nella maggior parte degli studi, la maggioranza risultava vergine anche ai test di neutralizzazione. Quindi, i vaccini prototipo H5N1, in una certa misura, rappresentano in termini di immunogenicità attesa la simulazione più impegnativa per un potenziale vaccino pandemico;
- b.** è atteso che i profili di sicurezza osservati con i vaccini prototipo siano generalmente applicabili alle corrispondenti formulazioni contenenti il ceppo pandemico A(H1N1)v. Le reazioni avverse rare che potrebbero essere specifiche per il ceppo pandemico A(H1N1)v potranno essere valutate solo durante il suo utilizzo estensivo e attraverso il follow up post-marketing.

Secondo tutti i dati preliminari disponibili sui vaccini A(H1N1)v, adiuvati e non adiuvati, la risposta immunitaria osservata dopo somministrazione di una dose singola in adulti sani (almeno di 18 anni e per lo più al di sotto dei 60) è di entità superiore a quella osservata dopo

single dosi di vari vaccini H5N1. La risposta osservata a seguito di una singola dose di vaccino A(H1N1)v sembra sufficiente a raggiungere, nella maggioranza dei soggetti, una risposta immunitaria che sarebbe considerata accettabile per un vaccino influenzale stagionale. Questo potrebbe riflettere un qualche grado di memoria immunitaria per il ceppo pandemico esistente in una quota di adulti e/o una differente immunogenicità dei due ceppi. Se questi dati preliminari fossero confermati, indicherebbero la possibilità che una dose singola, almeno negli adulti, può produrre una risposta immunitaria di livello simile a quella osservata dopo due dosi di vaccini H5N1. Ancora non è noto se lo stesso tipo di risposta sarà osservata nei bambini.

Basandosi su tutte le precedenti considerazioni, ci si deve aspettare che l'inserimento del ceppo pandemico A(H1N1)v nella formulazione di uno specifico vaccino non abbia un effetto sostanziale sulla sicurezza. Allo stesso modo, ci si aspetta che la risposta immunitaria sia di entità non inferiore a quella evocata con il corrispondente vaccino prototipo, quando somministrati in gruppi di popolazione simili.

È necessario tener conto del fatto che l'attesa di dati clinici definitivi sui vaccini A(H1N1)v potrebbe ritardare significativamente la disponibilità.

Occorre considerare che il beneficio per la salute pubblica, derivante dal rilascio di autorizzazioni di vaccini A(H1N1)v, basate su tutti i dati attualmente disponibili, giustifica l'utilizzazione di questi vaccini conformemente al loro RCP.

Valutazione dei dati (revisione ciclica - rolling review)

La Commissione e l'EMEA hanno adottato misure preparatorie e temporanee per consentire la valutazione accelerata delle domande di AIC dei vaccini pandemici A(H1N1)v e delle relative variazioni. In pratica, il meccanismo che è stato stabilito prevede che, mano a mano che i dati vengono resi disponibili dalle case farmaceutiche, essi siano tempestivamente esaminati per mezzo di ripetute, sollecite valutazioni. È stato quindi stabilito che questo processo periodico sia svolto prevedendo, per i singoli vaccini, l'identificazione anticipata di cicli di revisione di due settimane, con corrispondenti scadenze per la presentazione della documentazione.

I *Rapporteurs* e *Co-Rapporteurs* e i Membri del Core Expert group sono stati selezionati nell'ambito del network

europeo di esperti nel campo dei vaccini. Tutti questi esperti fanno parte dell'EMEA Task Force (ETF) che comprende, inoltre, i rappresentanti di altri organismi quali i presidenti del CHMP, del Biologics Working Party (BWP), del Vaccine Working Party (VWP), del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) e del Paediatric Committee (PDCO)⁴, gli *assessors* clinici principali dei team di *Rapporteur* e altri esperti competenti in qualità, virologia, epidemiologia, non clinica, clinica, pediatria e farmacovigilanza/gestione del rischio.

Attraverso questo processo, i dati di qualità, non clinici, clinici, di farmacovigilanza/RMP e le informazioni destinate al medico (RCP) e al paziente (foglio illustrativo, etichettatura) vengono presentati dai Titolari di AIC (*Marketing Authorisation Holders*, MAHs) e sono revisionati ciclicamente dall'ETF/CHMP per i vaccini pandemici prototipo, fino ad arrivare, una volta che i dati siano considerati adeguati e sufficienti, alla formale presentazione delle domande di variazione finalizzate ad includere il ceppo pandemico A(H1N1)v nel dossier primario, in sostituzione del virus H5N1 considerato nell'AIC (*mock-dossier*) originale.

Per ognuno dei vaccini prototipo, la domanda di variazione dell'AIC per l'inserimento del ceppo pandemico A(H1N1)v è stata presentata il 22 settembre 2009 e grazie ad una revisione accelerata, dell'insieme di tutti i dati sottoposti, da parte del CHMP, che ha tenuto conto sia delle valutazioni effettuate durante i precedenti cicli di revisione reiterata, sia del concetto di dossier prototipo e dell'estrapolazione dei dati disponibili, quando possibile, il CHMP stesso è stato in grado di adottare opinioni positive per Pandemrix e Focetria il 24 settembre e per Celvapan il 1 ottobre 2009, raccomandando l'autorizzazione delle variazioni dell'AIC e identificando specifici obblighi per il MAH.

Attività di gestione del rischio e di sorveglianza post-marketing

Al fine di avere scorte di vaccini pandemici sufficienti a dare inizio alla vaccinazione in Europa a partire dal quarto trimestre 2009, prima dell'inizio della stagione influenzale nei prossimi mesi autunnali e invernali, ed avendo presente i tempi necessari per la produzione del vaccino e anche il grande numero di dosi richieste dalle Autorità sanitarie mondiali, i produttori hanno cominciato la produzione e il confezionamento non appena i necessari ceppi e reagenti sono stati resi disponibili dall'OMS.

Come conseguenza dell'imperativa necessità di avviare la produzione il più presto possibile, i lotti iniziali e i vari documenti informativi utilizzati (ovvero, il foglio illustrativo, l'etichettatura, ecc.) corrisponderanno a quanto approvato a quel dato momento, prendendo in considerazione la mancanza di certezze sulle forniture globali e anticipando le conclusioni del CHMP riguardanti sia la valutazione definitiva delle domande di variazione relative all'introduzione del ceppo pandemico sia il perfezionamento delle raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari (*Healthcare Professionals*, HCPs). Data l'eccezionale circostanza di dover assicurare che i vaccini autorizzati siano resi disponibili il più presto possibile, è stato concordato che questo approccio è da considerare accettabile.

Una gran quantità di dati sulla sicurezza e sull'efficacia sarà ricevuta, in brevissimo tempo, successivamente all'autorizzazione iniziale della variazione di ceppo pandemico. Per questo, è fondamentale che in aggiunta ai normali strumenti di comunicazione dedicati agli operatori sanitari, siano introdotti sistemi addizionali per integrare le modalità usuali, nella prospettiva di una progressione molto dinamica delle conoscenze relative all'uso dei vaccini e all'evoluzione della pandemia. Essi devono includere l'indicazione di siti web contenenti i più recenti aggiornamenti delle informazioni, così come l'invio spontaneo di notizie aggiornate agli HCPs e l'impegno costante nel rafforzamento dei sistemi di tracciabilità dei farmaci e nell'incentivazione delle segnalazioni degli eventi avversi.

Quando gli Stati Membri cominceranno ad utilizzare i vaccini, saranno disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini influenzali A(H1N1)v. Inoltre, a causa delle potenziali mutazioni del virus dell'influenza, si renderà necessaria la sorveglianza dell'efficacia dei vaccini. Il monitoraggio attivo dei vaccini è anche necessario per rilevare e valutare gli eventi avversi conseguenti alla vaccinazione. La frequenza e la gravità di tali eventi saranno bilanciate rispetto ai dati disponibili sull'efficacia di ogni vaccino.

Per lo svolgimento di queste attività è stata decisa una collaborazione europea, tenendo conto del fatto che vaccini differenti possono essere usati nei vari Stati Membri. Il CHMP terrà sotto stretto e costante controllo la progressione della raccolta dei dati.

Durante la campagna di vaccinazione, i dati di sicurezza ed efficacia possono provenire anche da ospedali, istituzioni accademiche di ricerca, network sentinella e altri gruppi. Questi dati sono importanti per l'identifica-

4. www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP_WPs.html

zione e la valutazione di qualsiasi nuova questione dovesse emergere in quel periodo.

Il piano di gestione del rischio di tutti i vaccini autorizzati con procedura centralizzata prevede, per quanto attiene alla sorveglianza post-marketing, le seguenti condizioni da rispettare (*commitments*).

- Per ogni vaccino, l'azienda titolare realizzerà uno studio su 9000 pazienti rappresentativi di tutti i gruppi di età, reclutati all'inizio della campagna di vaccinazione.
- Ciascuna azienda fornirà ogni mese un rapporto cumulativo (un Periodic Safety Update Report [PSUR] semplificato) di tutti gli eventi avversi segnalati dai pazienti e dagli HCPs.
- Gli eventi avversi, al pari degli eventi avversi di speciale interesse (in particolare, i disordini neurologici), che sono stati identificati sulla base dell'esperienza acquisita con vaccini simili, saranno specificamente monitorizzati per i vaccini pandemici.
- I gruppi speciali di popolazione, quali donne in gravidanza, bambini e soggetti immunocompromessi, verranno specificamente monitorizzati, utilizzando registri già esistenti o di nuova creazione e network di operatori sanitari.

L'analisi delle questioni attinenti alla sicurezza, nuove o in evoluzione, verrà effettuata dagli Stati Membri e dall'EMEA sulla base di differenti fonti di dati. L'EMEA produrrà settimanalmente *Reactions Monitoring Reports* sintetizzando le informazioni ricevute da EudraVigilance⁵, per ciascun vaccino, lungo l'arco di una settimana. Questi report saranno comunicati a tutti gli Stati Membri.

La strategia europea per la sorveglianza del rapporto rischio-beneficio dei vaccini influenzali A(H1N1)v è stata elaborata dall'EMEA e dall'ECDC ed è stata approvata dal CHMP nel corso del meeting di settembre 2009. Essa descrive:

- le attività post-autorizzazione da realizzare per la tutela della salute pubblica in rapporto alla somministrazione dei vaccini A(H1N1)v nell'UE.
- Il ruolo e le responsabilità di tutti gli attori coinvolti (aziende farmaceutiche, Stati Membri, Agenzie europee, istituzioni di salute pubblica e centri di ricerca).
- Gli studi da realizzare per assicurare una continua valutazione della sicurezza ed efficacia dei vaccini nei Paesi europei.

Il CHMP è in costante contatto con i partner internazionali di altri Paesi come USA, Canada, Australia e Giappone, per facilitare la rapida individuazione e valutazione di qualunque questione emergente riguardo al rapporto rischio-beneficio dei vaccini.

L'insieme di queste misure assicurerà un monitoraggio post-autorizzazione dei rischi-benefici rapido, efficace e continuo.

Aree di particolare importanza

Adiuvanti

Gli adiuvanti sono utilizzati per amplificare la risposta immunitaria in una popolazione che ci si aspetta sia per la maggior parte priva di memoria immunologica verso gli antigeni, e per incrementare la quantità di vaccino che può essere prodotta (effetto "antigene-risparmio": quando la risposta immunitaria può essere aumentata dall'adiuvante c'è bisogno di una minore quantità di antigene). Il miglioramento delle capacità produttive è in linea con gli sforzi internazionali tesi a rendere disponibile il vaccino a vasti gruppi di popolazione nel mondo e, infatti, l'OMS sostiene l'uso degli adiuvanti come approccio "dose-risparmio" per lo sviluppo dei vaccini pandemici. Altri benefici potenziali, derivanti dall'uso degli adiuvanti includono una migliore protezione-crociata contro i ceppi mutati a causa della deriva antigenica (*antigenic drift*), come suggerito dai risultati ottenuti con i vaccini H5N1.

Due dei tre vaccini pandemici prototipo autorizzati fino ad ora nell'UE contengono sistemi adiuvanti. Focetria (Novartis) contiene MF59C.1, un'emulsione a base di squalene. Pandemrix (GSK Biologicals) contiene AS03, anch'esso un'emulsione a base di squalene.

L'aggiunta nella formulazione dei vaccini prototipo (H5N1) di nuovi sistemi adiuvanti ha migliorato notevolmente la risposta immunitaria prodotta da una certa dose di emoagglutinina (HA) rispetto a quella evocata dalla stessa dose di sola HA. Per esempio, questi due sistemi adiuvanti olio-in-acqua permettono di ridurre la quantità di HA per dose almeno di un fattore da due a quattro (da 7,5 µg a 3,75 µg/dose) rispetto ai vaccini stagionali (contenuto di antigene ceppo-specifico = 15 µg/dose).

- **MF59C.1**

MF59C.1 è un'emulsione olio-in-acqua; l'olio è lo squalene, un componente naturale delle membrane cellulari. Un vaccino stagionale contenente l'adiuvante MF59C.1, Fluad, è stato autorizzato per l'uso negli anziani nell'UE e utilizzato in alcuni Paesi fin dal 1997. Più di 45

5. <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>

milioni di dosi di Flud sono state distribuite a partire dal 1997. Attualmente, ne è in corso la valutazione per l'impiego in età pediatrica.

Studi clinici con diversi vaccini adiuvati con MF59C.1 sono stati realizzati in diversi gruppi di età, inclusi i bambini dai 6 mesi in su, senza che emergessero preoccupazioni per la sicurezza e mostrando altresì un aumento dell'immunogenicità della combinazione antigene più adiuvante. Anche l'esperienza non clinica con MF59C.1, sia da solo che combinato con una varietà di antigeni, è sufficiente e non ha suscitato preoccupazioni.

- **AS03**

L'adiuvante AS03 della GSK è anch'esso un'emulsione olio-in-acqua. La fase oleosa contiene due oli: uno è il medesimo componente principale dell'MF59C.1, lo squalene (un componente naturale delle membrane cellulari); l'altro è il DL- α -tocopherol (la vitamina E). I dati non clinici sono derivati principalmente da studi su roditori e non suscitano preoccupazioni. GSK ha prodotto, con il vaccino prototipo H5N1, una significativa quantità di dati clinici negli adulti e negli anziani e dati limitati nei bambini di 3-9 anni. Il sistema adiuvante AS03 risulta associato a maggiore reattogenicità rispetto alle dosi corrispondenti di sola HA, ma il profilo di sicurezza è ancora considerato accettabile.

Fino ad ora non sono stati individuati segnali di allarme attinenti alla sicurezza che indichino un aumento del rischio di malattie autoimmuni a seguito dell'uso di questi adiuvanti.

Popolazione pediatrica

L'influenza è un'infezione importante tra i bambini. I bambini più piccoli o quelli con patologie croniche hanno un aumentato rischio di complicazioni o di morte per influenza. Durante le epidemie stagionali di influenza, la grande maggioranza dei decessi in eccesso si verifica nella popolazione di 65 anni e più. Tuttavia, l'incidenza dell'influenza durante le epidemie annuali è consistentemente più alta nei bambini e nei giovani adulti. I bambini sono anche le principali sorgenti di influenza nella comunità. Per queste ragioni, alcuni Paesi raccomandano la vaccinazione annuale di routine dei bambini al di sopra dei 6 mesi, mentre altri raccomandano la vaccinazione dei soli bambini che si trovino in condizioni che li rendono a maggiore rischio di complicanze influenzali.

Relativamente all'attuale pandemia A(H1N1)v, l'ECDC ha segnalato che la distribuzione per età osservata è inusuale e differente dall'influenza stagionale, essendo sbi-

lanciata verso i gruppi di età più giovane, con una sottorappresentazione marcata di infezioni nella popolazione al di sopra dei 65 anni di età che assomma solo il 2% dei casi. In Europa, tra i casi riportati, i pazienti tendono ad essere giovani: l'età mediana è di 25 anni in quelli che hanno contratto l'infezione durante un viaggio, e di 13 anni in quelli contagiati nel proprio Paese. Circa l'80% dei casi sono stati riscontrati in individui al di sotto di 30 anni. Sulla base di questi dati l'ECDC, nelle sue raccomandazioni, ha incluso i bambini piccoli (soprattutto quelli al di sotto dei 2 anni) nei gruppi a rischio per l'influenza pandemica 2009 e l'OMS ha inserito i bambini al di sopra di 6 mesi, in particolare quelli con patologie croniche, tra le categorie da vaccinare prioritariamente.

Riassunto dei dati di immunogenicità e sicurezza in pediatria

Relativamente ai vaccini influenzali pandemici, nei bambini sono stati raccolti dati limitati nell'ambito dello sviluppo dei vaccini prototipo, generalmente testando la vaccinazione con un ceppo H5N1. Solo due studi pediatrici sono stati valutati, uno con Pandemrix e uno con Focetria. Per tutti i vaccini pandemici sono attualmente in corso studi pediatrici con A(H1N1)v i cui risultati saranno presto disponibili. I vaccini A(H1N1)v devono essere testati nei bambini in parallelo con gli adulti, ma per i vaccini con un nuovo adiuvante il range di età dipenderà dalle precedenti esperienze con l'adiuvante nella popolazione pediatrica. Con questi vaccini, ci si potrebbe aspettare un moderato incremento della reattogenicità rispetto ai vaccini stagionali non adiuvati.

Pandemrix

L'uso di Pandemrix nella popolazione pediatrica è attualmente supportato da uno studio, H5N1-009, in cui è stato testato il ceppo Vietnam H5N1. Lo studio comprendeva 300 bambini dai 3 ai 9 anni di età e ha valutato il vaccino nella dose intera e a metà dose. Due dosi sono state somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. La risposta immunitaria nel gruppo che ha ricevuto metà dose è stata elevata e paragonabile a quella riscontrata negli adulti. Il profilo di eventi avversi riportato con la dose intera ha mostrato, rispetto alla metà dose, un'aumentata incidenza di sintomi sistemici, inclusa la febbre nel 37% dei casi e valori $\geq 39^\circ\text{C}$ nel 10-14% (diversamente stratificati per classi di età). La frequenza della febbre era più bassa con la metà dose. Pertanto, il CHMP ha concluso che la metà dose è sufficiente per l'uso nei bambini tra i 3 e i 9 anni.

Nessun dato è disponibile nei bambini al di sotto dei 3 anni o in quelli tra 10 e 17 anni. Per i bambini al di sotto dei 3 anni, la scelta del dosaggio adatto dovrebbe tenere

conto dei dati disponibili su sicurezza e immunogenicità ottenuti con l'H5N1 nei bambini di 3-9 anni e, quindi, dovrebbe essere suggerita la metà dose. Per quelli di 10-17 anni, è suggerita la dose piena come per gli adulti. I dati raccolti nei bambini di 3-9 anni sono comunque da prendere in considerazione. Dati aggiuntivi, ottenuti con l'uso del vaccino sia A(H1N1)v che (H5N1) nei bambini, e comprendenti anche i risultati del confronto tra dosaggio intero e dimezzato, saranno presentati nei prossimi mesi.

Focetria

Gli studi clinici con il vaccino H5N1 adiuvato con MF59C.1 hanno mostrato che il vaccino è adeguatamente immunogeno nei bambini al di sopra dei 6 mesi e fino ai 17 anni, con un profilo di sicurezza accettabile. Inoltre, in termini di immunogenicità e di profilo di sicurezza complessivo, non sono state rilevate differenze significative tra le varie classi di età. Dati aggiuntivi, ottenuti con l'uso del vaccino sia A(H1N1)v che (H5N1) nei bambini, e comprendenti anche i risultati del confronto tra dosaggio intero e dimezzato, saranno presentati nei prossimi mesi.

Il vaccino per l'influenza stagionale adiuvato con MF59C.1 (Fluad) è già autorizzato per l'uso negli anziani nell'UE ed è in corso di valutazione anche per i bambini per la vaccinazione contro l'influenza stagionale, oltre che per la vaccinazione pandemica A(H1N1)v. Gli studi con questo vaccino nei bambini di 6-36 mesi hanno mostrato alti titoli anticorpali verso tutti e tre i ceppi e un'elevata protezione crociata eterotipica.

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ritiene che, al momento, la dose piena sia appropriata nel range dai 6 mesi ai 17 anni di età.

Celvapan

Non sono disponibili risultati di studi clinici che abbiano utilizzato Celvapan nella popolazione pediatrica.

In passato, sono stati studiati nei bambini vaccini stagionali a virus intero che hanno dimostrato di essere immunogeni e ben tollerati.

Nel caso la vaccinazione fosse considerata necessaria, l'esperienza acquisita con i vaccini di formulazione simile suggerisce che può essere appropriato utilizzare il dosaggio per adulti. I dati relativi all'uso nei bambini del vaccino A(H1N1)v saranno presentati nei prossimi mesi, e consentiranno di esprimere raccomandazioni maggiormente dettagliate.

Conclusioni

Devono essere presi in considerazione i seguenti punti basati sulle informazioni attualmente disponibili.

Tutti i vaccini prototipo (H5N1) sono stati testati principalmente negli adulti immunologicamente vergini, quindi, utilizzando un modello popolazione-vergine, dovrebbe essere possibile, almeno nella situazione attuale, mentre si attendono, cioè, i risultati dagli studi pediatrici con vaccini A(H1N1)v in corso, l'estrapolazione dei dati di immunogenicità ai bambini, i quali con molta maggiore probabilità sono vergini nei confronti dei ceppi pandemici, compreso l'A(H1N1)v.

Sulla base dell'esperienza clinica acquisita con i vaccini prototipo, il Comitato raccomanda attualmente, per tutti e tre i vaccini, la vaccinazione con due dosi, a un intervallo di tre settimane. Gli studi clinici in corso forniranno maggiori informazioni sul dosaggio ottimale dei vaccini.

Per i vaccini prototipo, Pandemrix e Focetria, sono disponibili dati pediatrici con l'H5N1 e l'entità della risposta è in buon accordo con quella riscontrata negli adulti. Il profilo di reattogenicità di Pandemrix e Focetria nei bambini è considerato accettabile. Per Celvapan, non c'è esperienza clinica nei bambini, ma quella acquisita con i vaccini a virus intero indica un buon profilo di sicurezza. Considerando la mancanza di esperienza clinica nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età, anche con il vaccino influenzale stagionale, attualmente non è possibile determinare il rapporto rischio-beneficio in questa classe di età.

Donne in gravidanza

I rischi della malattia

Secondo quanto risulta da numerosi studi, il rischio di complicazioni dovute all'influenza stagionale aumenta nelle donne incinte con il progredire della gravidanza, con un rischio inferiore, ma non trascurabile, nel primo trimestre. Il rischio è più elevato durante il terzo trimestre. Inoltre, la presenza di co-morbilità in una donna incinta aumenta fortemente il rischio di complicazioni, ed anche questo rischio aumenta con il progredire della gravidanza.

Dal 15 aprile al 17 maggio 2009, negli USA, sono stati segnalati al CDC (Center for Disease Control and Prevention) 553 casi, confermati o probabili, di influenza pandemica A(H1N1)v. Durante il primo mese di epidemia, la percentuale stimata di ammissioni ospedaliere per infezione da virus pandemico A(H1N1)v nelle donne in gravidanza era maggiore che nella popolazione generale (ap-

prossimativamente di quattro volte). Di un totale di 266 decessi riportati tra il 15 aprile e il 29 luglio 2009, 15 erano donne in gravidanza. In tutte si era sviluppata una polmonite. Questi dati indicano che, come in altre pandemie, le donne in gravidanza risultano essere ad aumentato rischio di varie complicazioni dovute all'infezione da virus pandemico A(H1N1)v.

Durante le epidemie e le pandemie, è stato costantemente dimostrato che nelle donne in gravidanza i rischi correlati all'influenza aumentano con il progredire della gravidanza e in presenza di co-morbilità.

Basandosi sui pattern epidemiologici osservati e tesi, ECDC e OMS hanno raccomandato l'inclusione delle donne in gravidanza, prescindendo dall'epoca gestazionale, tra i gruppi cui è prioritariamente destinata la vaccinazione pandemica.

L'esperienza con i vaccini influenzali non adiuvati

Raramente il beneficio dei vaccini influenzali è stato accertato specificamente in questa popolazione, e quindi ci sono pochi dati da studi clinici condotti sulle donne in gravidanza. La maggior parte delle conoscenze derivano dai vaccini influenzali inattivati stagionali utilizzati nella popolazione generale.

Dalla vaccinazione con vaccini influenzali inattivati stagionali effettuata durante la gravidanza, deriva anche un beneficio per il neonato dipendente dal trasferimento placentare degli anticorpi materni. Sebbene tale trasferimento, che si traduce in una protezione indiretta del neonato, sia stato dimostrato, le evidenze disponibili sono limitate.

I dati di sicurezza sui vaccini influenzali inattivati stagionali (non adiuvati) nelle donne incinte, che sono stati raccolti per mezzo di studi clinici, sono molto scarsi. Comunque, questi dati su donne in gravidanza vaccinate con diversi vaccini stagionali inattivati, non adiuvati, indicano l'assenza di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale. Inoltre, c'è un'ampia esperienza sulla vaccinazione influenzale stagionale in tutti i trimestri della gravidanza, poiché questa vaccinazione è stata raccomandata per molti anni in alcuni Paesi. Ad esempio, negli anni 2000-2003, due milioni di donne incinte sono state vaccinate negli USA, e i dati sulla sicurezza disponibili, ottenuti dalla farmacovigilanza passiva e da studi epidemiologici, non hanno fatto emergere preoccupazioni. Il profilo degli eventi avversi nelle donne vaccinate in gravidanza è simile a quello degli adulti.

L'esperienza con i vaccini pandemici

Per i tre vaccini pandemici (Celvapan, Focetria e Pandemrix), non sono disponibili dati clinici nelle donne in gravidanza. Gli studi clinici con i vaccini prototipo e in qualche misura con il ceppo A(H1N1)v forniscono risultati di immunogenicità nelle donne in età fertile. Basandosi sull'esperienza acquisita con altri vaccini influenzali, si presume che le risposte immunogeniche ottenute nelle donne non-incinte possano essere estrapolate alle donne in gravidanza.

Celvapan

Sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva e dello sviluppo nell'animale. Le risposte sierologiche al vaccino e l'esposizione dei feti agli anticorpi specifici sono stati dimostrati. Sulla base dei dati presentati, nessun effetto dannoso vaccino-correlato è stato osservato sulla performance di accoppiamento o sulla fertilità femminile, sulla sopravvivenza o sviluppo embrionico, o sullo sviluppo pre- e post-natale. L'esperienza clinica con i vaccini a virus intero non suggerisce alcun effetto dannoso per il feto.

Focetria

Il programma non clinico ha incluso studi in cui l'adiuvante MF59C.1 era somministrato da solo, o in combinazione con antigeni non-influenzali. Erano inclusi studi nei conigli specificamente disegnati prevedendo la somministrazione prima della gravidanza, nel periodo dell'accoppiamento, e nel corso della gravidanza. È stato dimostrato che le dosi di MF59C.1 somministrate non inducevano tossicità riproduttiva per la madre o i feti. L'esperienza con questi adiuvanti nelle donne in gravidanza è molto limitata. Nel database clinico di Novartis relativo alla gravidanza, è registrato un numero limitato di gravidanze in donne fertili potenzialmente esposte almeno a una dose di vaccino (influenzale o meno) adiuvato con MF59C.1. Nessuna anomalia congenita è stata riportata, ma l'esperienza è troppo limitata per tirare delle conclusioni.

Pandemrix

Studi non clinici relativi alla fertilità femminile e alla tossicità embrionica e postnatale (fino alla fine del periodo di allattamento) sono stati condotti nei topi con il vaccino prototipo Pandemrix contenente l'adiuvante AS03. Non ci sono motivi di preoccupazione che siano stati identificati da questi studi. Non ci sono dati disponibili sull'effetto della somministrazione nella fase di impianto degli embrioni. Non ci sono dati nelle donne in gravidanza con un vaccino contenente l'adiuvante AS03.

Non ci sono indicazioni, al momento, che l'inclusione di adiuvanti nei vaccini sia associata ad esiti avversi in gravidanza.

Gli studi sierologici che hanno indagato l'immunogenicità suggeriscono che la risposta anticorpale al vaccino influenzale è simile nelle donne incinte e in quelle non-gravide. Ci si aspetta, pertanto, che questi vaccini saranno adeguatamente immunogeni nelle donne in gravidanza. Sebbene i dati di sicurezza attualmente disponibili siano molto limitati, i dati non clinici ottenuti con gli attuali vaccini/adiuvanti e l'esperienza derivante dall'uso di altri tipi di vaccini (adiuvati o meno) non generano preoccupazioni riguardo all'uso in gravidanza.

Inoltre, la sicurezza del vaccino nelle donne in gravidanza, così come l'efficacia, saranno strettamente monitorate, come parte del RMP. Studi osservazionali che utilizzano registri esistenti sulla gravidanza sono già stati pianificati.

Soggetti con immunodeficienza (congenita o acquisita)

I pazienti immunocompromessi sono considerati un gruppo a rischio, sia per l'influenza stagionale che per quella pandemica.

In uno studio di recente pubblicazione che ha considerato 553 infezioni con A(H1N1)v, probabili o confermate, 30 soggetti sono stati ospedalizzati per necessità di cure. Diciannove dei 30 soggetti avevano sottostanti patologie croniche, inclusi casi con alterazione dell'immunocompetenza.

I vaccini uccisi o inattivati non rappresentano un pericolo per i soggetti immunocompromessi e generalmente dovrebbero essere somministrati così come sono raccomandati per i soggetti sani. Comunque, la risposta immunitaria dei soggetti immunocompromessi a questi antigeni vaccinali potrebbe non essere buona quanto quella dei soggetti immunocompetenti.

Attualmente, non ci sono dati disponibili né con alcuno dei vaccini prototipo H5N1 né con quelli A(H1N1)v. Comunque, sono state adottate misure post-autorizzazione per raccogliere dati dalla vaccinazione dei pazienti immunocompromessi.

Al momento è necessario che il medico valuti caso per caso i benefici della vaccinazione.

Co-somministrazione con altri vaccini

Per i vaccini prototipo con i ceppi H5N1 ci sono dati di co-somministrazione negli adulti di vaccino influenzale stagionale a subunità non-adiuvato e di Focetria. Questi dati

non rivelano alcuna interferenza immunologica tra i ceppi stagionali e H5N1. Non c'erano differenze negli eventi avversi gravi (serious adverse events, SAEs) tra i due gruppi, e tutti i SAEs erano non correlati. Non ci sono dati simili per Pandemrix (H5N1) o Celvapan (H5N1).

Non ci sono dati sulla co-somministrazione dei vaccini Celvapan, Pandemrix e Focetria A(H1N1)v con i vaccini influenzali stagionali o con altri vaccini. Gli studi in corso indagheranno se la somministrazione di un vaccino pandemico A(H1N1)v e di un vaccino influenzale stagionale, simultaneamente o in sequenza, potrà influire sulla risposta immunitaria a entrambi i vaccini.

Comunque, se la co-somministrazione con un altro vaccino è indicata, essi devono essere iniettati separatamente nelle due braccia.

Occorre notare che le eventuali reazioni avverse possono essere amplificate.

Tiomersal

Il tiomersal è un composto contenente mercurio utilizzato come conservante nei medicinali. Esso è metabolizzato in etilmercurio e tiosalicilato, e contiene il 49,6% di mercurio in peso. È spesso utilizzato nei vaccini, conformemente ai requisiti previsti dalla Farmacopea Europea per i contenitori multidose, nei quali aiuta a prevenire le contaminazioni batteriche o fungine.

Le confezioni multidose di Pandemrix e Focetria contengono tiomersal. Questi vaccini sono stati autorizzati con uno schema posologico di due dosi di vaccino separate da un intervallo di almeno tre settimane. L'esposizione massima al tiomersal è di due somministrazioni di 50 microgrammi per dose (corrispondenti a 25 microgrammi di mercurio) separate da un intervallo di almeno tre settimane.

Nel passato, sono emerse preoccupazioni dovute al fatto che l'esposizione cronica di bambini ad alte dosi di metilmercurio (un composto simile presente nel cibo) può indurre eventi avversi neurologici. Tuttavia, studi successivi hanno dimostrato che l'etilmercurio viene eliminato più velocemente dal corpo. Negli animali, la sua somministrazione è meno neurotossica di quella del metilmercurio.

Sulla base di un'ampia quantità di dati scientifici, l'OMS, l'Institute of Medicine degli Stati Uniti e la European Medicines Agency hanno concluso che le prove sono in favore del rifiuto di una relazione causale tra vaccini

contenenti tiomersal e autismo. Ulteriori pubblicazioni aggiuntive hanno sottolineato la mancanza di un'associazione tra tiomersal e disordini dello sviluppo neurologico.

La maggior parte delle conoscenze sull'esposizione di donne incinte al mercurio organico è derivata dal consumo alimentare. È noto che le donne in gravidanza (così come i feti che portano in grembo) sono più sensibili al mercurio organico rispetto alla popolazione normale. Ci si aspetta che tutti nella popolazione generale (incluse le donne in gravidanza) siano esposti a piccole quantità di metilmercurio attraverso il cibo, soprattutto il pesce. Il Joint Food and Agriculture Organization (FAO)/Expert Committee on Food Additives dell'OMS ha congiuntamente stabilito una provvisoria quantità ammessa settimanale tollerabile pari a 1,6 microgrammi per kg, di mercurio organico proveniente dal pesce (equivalente a 96 microgrammi in una donna di 60 chili).

Per quanto riguarda il tiomersal, questi dati suggeriscono che la vaccinazione con due dosi di Pandemrix o Focetria, a distanza di almeno tre settimane, è da considerare sicura nelle donne in gravidanza.

Il tiomersal è un allergene da contatto al quale circa l'1-5% degli adolescenti e adulti in Europa è allergico, avendo la capacità di determinare lo sviluppo di reazioni cutanee. Nella letteratura, sono stati riportati casi di reazioni cutanee allergiche generalizzate al tiomersal dopo vaccinazione. Comunque, più del 90% dei pazienti che hanno un'allergia da contatto al tiomersal non mostra una reazione allergica dopo l'iniezione intramuscolare di un vaccino contenente tiomersal. Pertanto, queste reazioni si verificano molto raramente e l'esistenza di un'allergia da contatto al tiomersal non costituisce una controindicazione all'uso dei vaccini contenenti tiomersal.

Il CHMP conviene sul fatto che la presenza di tiomersal in alcuni vaccini è necessaria, sia come conservante nelle fiale multidose di vaccini sia per l'utilizzazione di composti di mercurio organico durante la produzione dei vaccini. Dopo la valutazione delle evidenze scientifiche, il CHMP ha concluso che l'immunizzazione con vaccini contenenti tiomersal continua ad offrire benefici alla popolazione generale. **bif**

Fonte: www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf