

Farmaci biologici: vaccini virali inattivati

*Qualità e sicurezza dei farmaci biologici e
dei farmaci prodotti con biotecnologie
(biotecnologici)
Roma, 17 maggio 2011*

Laura Campitelli

Unità Vaccini Influenza

CRIVIB, ISS



Vaccini virali

All'origine del concetto di vaccinazione
(vaccino contro il vaiolo)

Due tipologie principali

Vaccini vivi attenuati

Vaccini inattivati/ricombinanti



Vaccini virali non attenuati

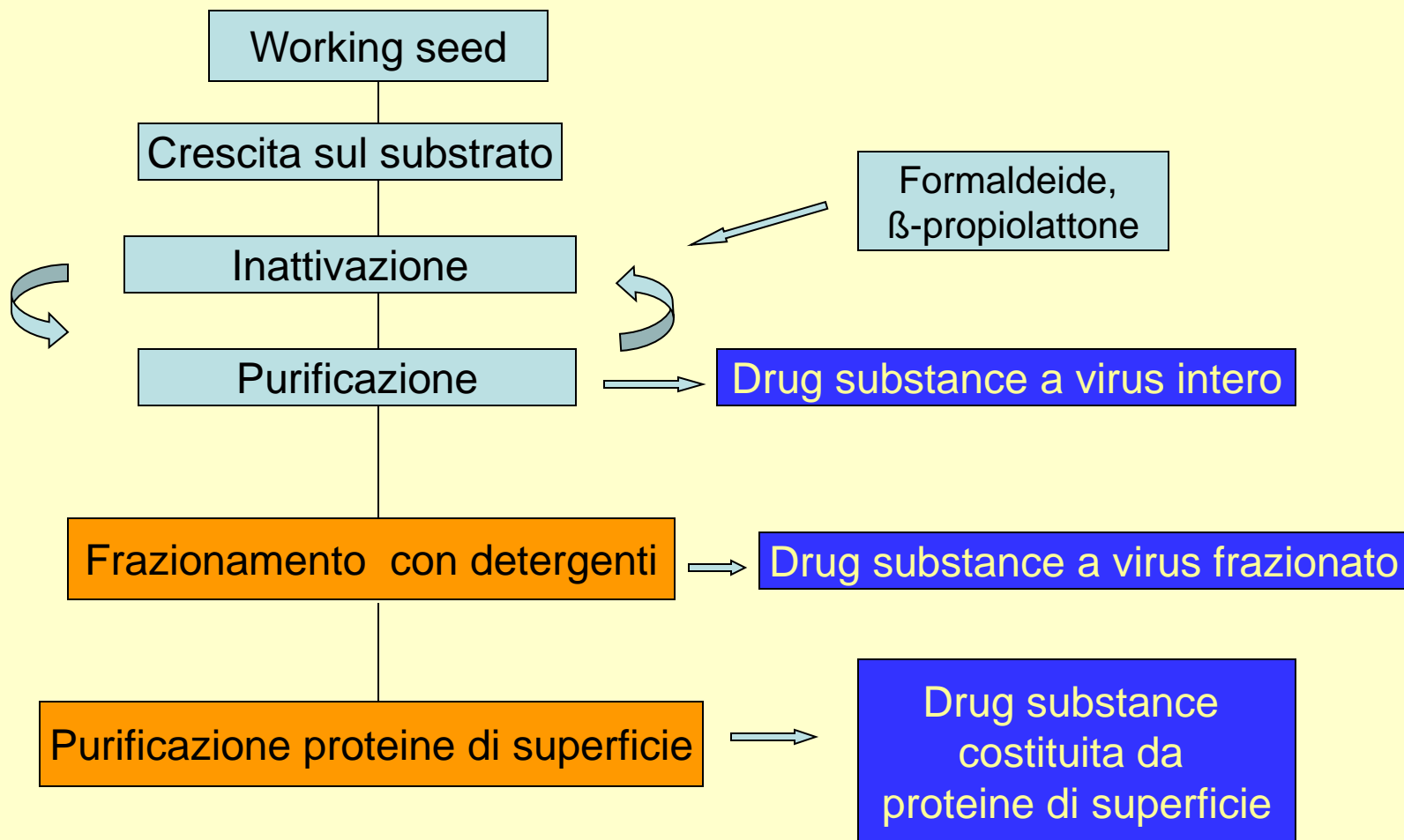
- Vaccini virali a virus ucciso (inattivati propriamente detti)
 - antipolio inattivato
 - Antinfluenza
 - Antiepatite A
 - Antirabbico
 - Contro l'encefalite trasmessa da zecche
- Vaccini virali ricombinanti
 - Anti epatite B (antigene espresso in cellule di lievito/mammifero)
 - Anti papilloma umano (antigene espresso in lievito o in cellule di insetto)



Vaccini virali inattivati: caratteristiche generali

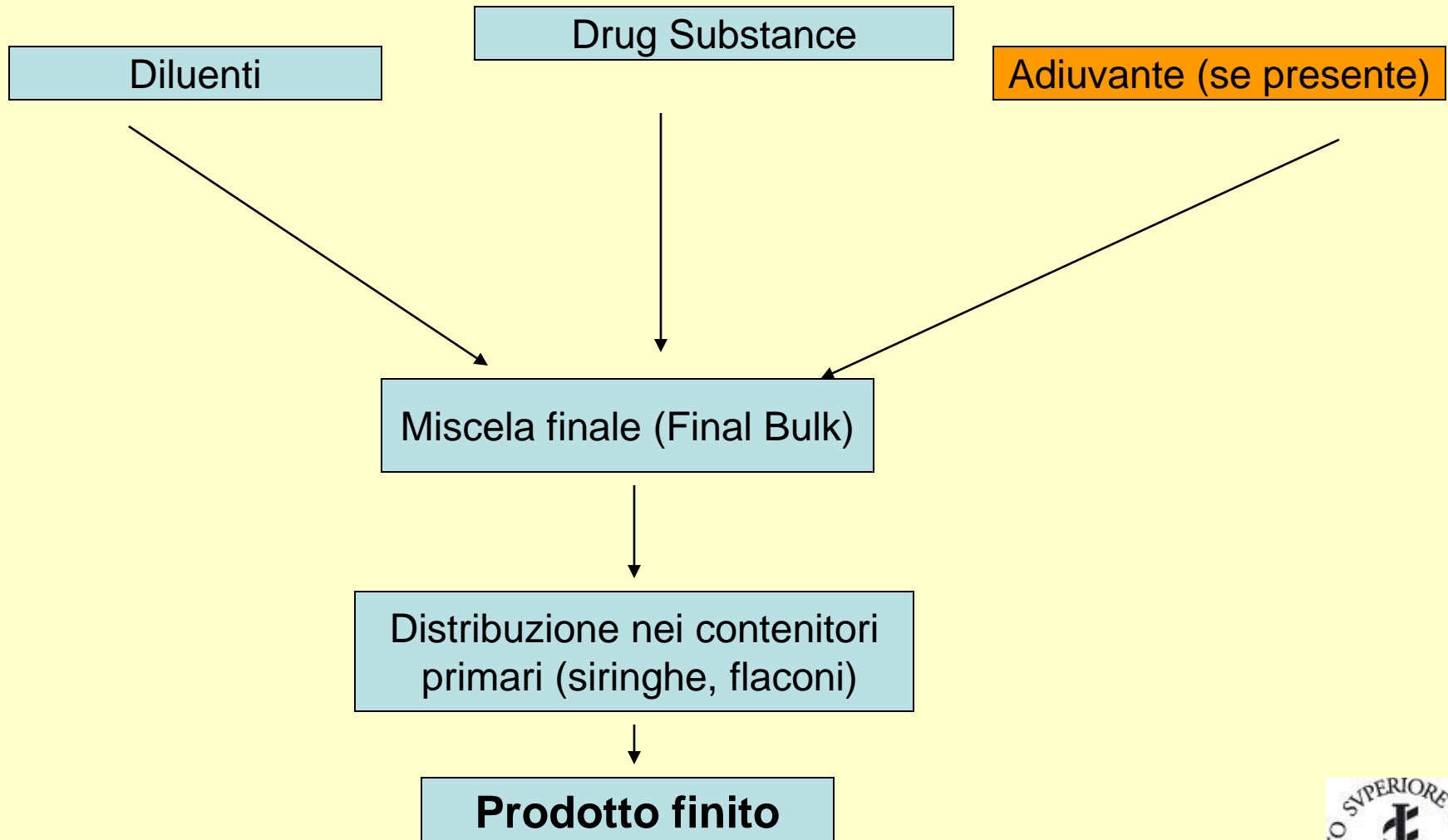
- Derivano da virus coltivati su substrati ottimali per la loro crescita e identificati per l'uso nell'uomo. I virus sono resi incapaci di replicarsi mediante agenti inattivanti (formalina, β -propiolattone, etc).
- Contengono gli antigeni responsabili della risposta protettiva verso l'infezione, sotto forma di virione intero, componenti virali frazionate (RNA, DNA, proteine), proteine purificate, o in associazione con virosomi.
- Generalmente si tratta di antigeni presenti sulla superficie del virione.
- La risposta protettiva indotta è rappresentata prevalentemente da anticorpi antigene-specifici
- Tipi di substrato: 1) cellule (primarie, secondarie, di linea); 2) uova embrionate di pollo

Produzione di un vaccino virale inattivato: Drug substance



Ad ogni fase del processo sono associati controlli ad hoc

Produzione di un vaccino virale inattivato: Drug product



Common Technical Document: 3.2.S Drug Substance

- 3.2.S.1. General information
 - ◆ Nomenclature, structure, General Properties
- 3.2.S.2. Manufacture
 - ◆ Manufacturing process, control of materials, control of critical steps and intermediates, process validation, process development
- 3.2.S.3. Characterization
 - ◆ Elucidation of structure, impurities
- 3.2.S.4. Control of Drug Substance
 - ◆ Specifications, analytical procedures, validation of analytical procedures, batch analysis
- 3.2.S.5. Reference Standards or References
- 3.2.S.6. Container Closure System
- 3.2.S.7. Stability



Common Technical Document: 3.2.P Drug Product

- 3.2.P.1 Composition
 - ◆ Dosage form, diluents
- 3.2.P.2 Pharmaceutical development
 - ◆ Formulation, sterilisation
- 3.2.P.3 Manufacture
 - ◆ Manufacturing process, batch formula, process validation
- 3.2.P.4 Control of excipients
 - ◆ Analytical procedures, control of excipients
- 3.2.P.5 Control of Drug Product
 - ◆ Specifications, analytical procedures, batch analysis, impurities
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container closure system
- 3.2.P.8 Stability



Vaccini virali inattivati: Criticità del processo produttivo e del prodotto

- **Comuni** a tutti i vaccini inattivati (processo di inattivazione, rimozione agenti contaminanti quali virus avventizi e micoplasmi, stabilità etc)
- **Specifiche** (dipendenti dal tipo di processo produttivo, dal virus usato, etc)



Un esempio paradigmatico: il vaccino antinfluenzale

Tipologie correnti dei vaccini antinfluenzali, per le quali sono disponibili le relative monografie di Farmacopea Europea

- Influenza vaccine (whole virion, inactivated)
- Influenza vaccine (whole viron, inactivated, prepared in cell cultures)
- Influenza vaccine (split virion, inactivated)
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures)
- Influenza vaccine (surface antigen, inactivated, virosome)

In arrivo:

- Influenza vaccine (Live attenuated)

Le monografie di Ph.Eur., che stabiliscono i requisiti minimi per la produzione e il controllo di un vaccino, sono basate sui **rapporti tecnici dell'OMS**. Sono suddivise in base alla tipologia di prodotto, indipendentemente dal fatto che sia stagionale o pandemico



Vaccino antinfluenzale epidemico

- Antigeni di superficie verso i quali è diretta la risposta immune: Emagglutinina (HA) e Neuraminidasi (NA).
- HA e NA sono soggette, durante la circolazione dei virus influenzali nella popolazione, alla accumulazione di mutazioni negli epitopi antigenici, che permettono di evadere dal sistema immunitario.
- Da qui, necessità di aggiornare la composizione del vaccino sostituendo, con cadenza prevalentemente annuale, i ceppi virali vecchi con quelli emergenti

→ Vaccino antinfluenzale stagionale trivalente



Vaccino antinfluenzale pandemico

- A intervalli di tempo non prevedibili, a seguito del passaggio all'uomo di virus influenzali normalmente diffusi in altre specie animali, possono emergere virus in cui interi segmenti genici, specie HA e NA, si sono sostituiti a quelli tipici umani, causando pandemie.
- L'unica forma di prevenzione efficace ad oggi è ancora il vaccino. Da qui la necessità di avere un vaccino prodotto a partire dal nuovo ceppo pandemico.

→ Vaccino pandemico monovalente



Strategia procedurale che regola la produzione e valutazione dei vaccini antinfluenzali-EMA

➤ Vaccino antinfluenzale stagionale

- Core dossier (Notice for Applicant) → AIC iniziale



Variazione annuale per l'aggiornamento dei ceppi (Fast track procedure)

➤ Vaccino antinfluenzale pandemico

- Dossier per il vaccino Mock-up "virtuale" → AIC iniziale



Variazione Pandemica

- AIC Vaccino Pandemico "normale"



Vaccino antinfluenzale stagionale (Core Dossier): fasi critiche del processo di produzione e controllo ceppo-dipendenti

- Inattivazione virale: temperatura, tempo di incubazione, eventuali trattamenti aggiuntivi (es. UV), al fine di ottenere un prodotto privo di virus vivo ma che conserva ancora la sua struttura funzionale
- Frammentazione (Splitting): concentrazione ottimale dei detergenti, tale da non deteriorare l'antigene
- Procedure analitiche per la determinazione del contenuto di antigene virale Emagglutinina (HA): produzione e standardizzazione dei reagenti di riferimento (antisiero, antigene), convalida delle procedure
- Saggi sierologici per la valutazione dell'immunogenicità/efficacia (problema della elevata variabilità dei metodi)
- Stabilità
 - Efficacia
 - Sicurezza

Tutti questi aspetti del processo e del prodotto devono essere verificati ed eventualmente modificati ogni volta che il ceppo virale cambia.



Vaccino antinfluenzale stagionale: Variazione annuale

- Fast track procedure for the annual update variation:
 - A Febbraio di ogni anno l'OMS indica i ceppi virali che costituiranno il vaccino antinfluenzale per la nuova stagione influenzale nel NH.
 - il dossier viene aggiornato con le informazioni relative alle fasi del processo produttivo che devono essere cambiate/verificate per ogni nuovo ceppo prodotto.
 - Inoltre deve essere dimostrata l'adeguata immunogenicità di tali ceppi
 - Parti del dossier maggiormente interessate: modulo 3, drug substance; modulo 5, immunogenicità
 - Tra la decisione dell'OMS e la messa a punto del nuovo vaccino intercorrono circa tre mesi → **Procedura accelerata**, per la quale sono previsti 30 giorni invece di 60



Che cosa succede con un vaccino pandemico?

- Il vaccino pandemico risponde a esigenze diverse da quello stagionale:
 - Deve essere disponibile per vaccinazioni di massa → necessità di risparmiare la quantità di antigene per singola dose
 - Deve essere efficace in popolazioni naive immunologicamente → necessità di aggiungere un adiuvante.
 - Deve essere disponibile in tempi molto rapidi

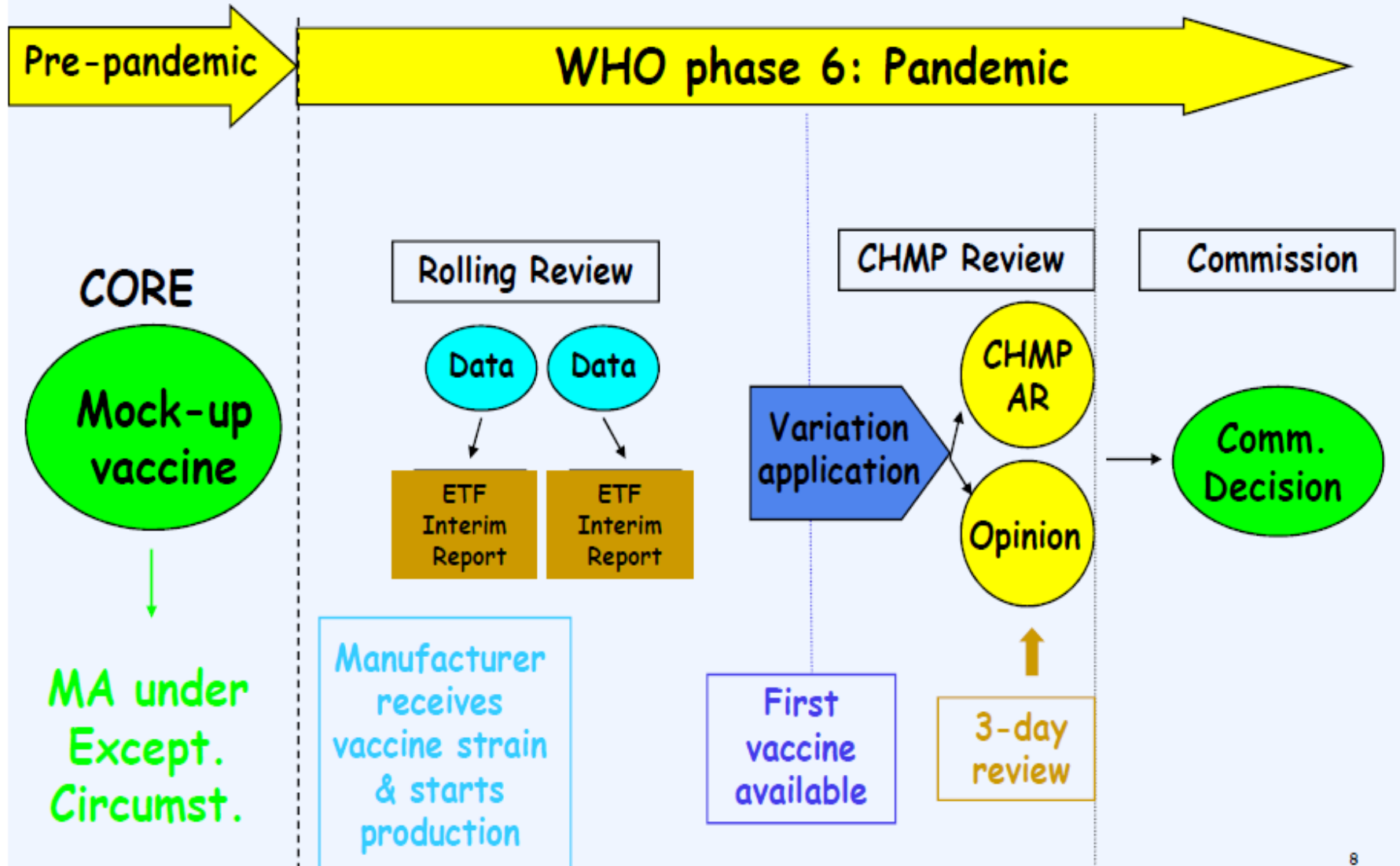
Che cosa succede con un vaccino pandemico?

Strategia Mock-up:

1. Al fine di essere preparati a rispondere velocemente ad un pandemia, viene preparato e valutato il dossier di un vaccino "modello" (mock-up), basato su un virus potenzialmente pandemico.
2. Nel momento in cui emerge il ceppo pandemico "vero", il vaccino pandemico viene prodotto secondo il processo descritto nel dossier mock-up, ma con tutti i cambiamenti/verifiche ceppo-dipendenti necessarie, in analogia con con la procedura Fast Track di aggiornamento annuale dei vaccini stagionali. In tal modo si dovrebbero ridurre i tempi utili per avere un vaccino funzionale.



Pandemic procedures (core dossier)



Strategia del vaccino mock-up per la pandemia tra teoria e pratica: un'agenda per il futuro

- Nel passaggio dal ceppo mock-up a quello pandemico, le differenze strutturali e funzionali tra i virus influenzali circolanti in natura possono essere tali da richiedere in alcuni casi aggiustamenti importanti del processo di produzione (condizioni di inattivazione, splittaggio) e controllo.
 - Necessità di un dossier mock-up più flessibile, che includa non uno solo ma molti ceppi, sia stagionali che potenzialmente pandemici (piattaforma multi-strain)?
- In generale, occorrerà procedere a una revisione in tempi brevi della lineaguida per il dossier Mock-up, per affrontare alcune criticità emerse durante la valutazione dei vaccini pandemici

Linee-guida di riferimento produzione/valutazione del vaccino antinfluenzale

Specifiche

- ✓ Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96)
- ✓ Guideline on fast track procedure for human influenza vaccine (Notice to Applicants, Vol. 2, 1999)
- ✓ Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (CPMP/BWP/2490/00)
- ✓ Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application (CHMP/VEG/4717/03 Rev 1)
- ✓ Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure (EMEA/CPMP/4986/03)
- ✓ Procedural advice on the submission of variations for annual update of human influenza inactivated vaccines applications in the centralised procedure (CHMP/BWP/99698/07 Rev. 1)
- ✓ Influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (CHMP/VWP/263499/06)
- ✓ Points to Consider on the Development of Live Attenuated Influenza Vaccine (CPMP/BWP/2289/01)
- ✓ Adjuvants in Vaccines for Human Use (CHMP/VEG/134716/04)



Linee-guida di riferimento produzione/valutazione del vaccino antinfluenzale

Generali

- ✓ Q 5 C Stability testing of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)
- ✓ ICH Q1E Note for Guidance on Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/420/02)
- ✓ ICH Q2(R1) Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures; Text and Methodology (CPMP/ICH/381/95)
- ✓ ICH Q8 Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/04)
- ✓ ICH Q9 Quality Risk Management (EXT/24235/06)
- ✓ ICH Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System (CHMP/ICH/214732/04)



Controllo di stato (Batch Release) sui lotti di vaccino antinfluenzale prima della loro immissione in commercio

- Tutti i vaccini antinfluenzali commercializzati in Europa devono essere preventivamente sottoposti ad analisi da parte dell'Autorità di Controllo di uno dei paesi membri, purchè faccia parte della rete degli Official Medicines Control Laboratories coordinata dall'EDQM.
- In base a quanto previsto dalla lineguida specifica dell'EDQM, Il laboratorio di controllo provvede a:
 - Effettuare il saggio per la determinazione del contenuto di HA (potency assay)
 - Effettuare il saggio per il contenuto di endotossine.
 - Effettuare il saggio di purezza sulla sostanza attiva, nel caso di vaccini costituiti solo da proteine di superficie.
 - Valutare la documentazione di produzione e controllo fornita dalla Ditta per quello specifico lotto

In base all'esito dei controlli, verranno emessi

- *Batch Release Certificate*
- *Notice of Non-Compliance*



Conclusioni

- Le procedure di registrazione, di variazione e di controllo dei vaccini virali inattivati, che fino a metà anni '90 erano sostanzialmente nazionali, sono ormai condivise a livello europeo. Questo fatto garantisce una gestione armonizzata e basata su dati scientifici, della qualità, sicurezza ed efficacia dei vaccini messi in commercio in Europa.
- Nel caso dei vaccini antinfluenzali, nessun prodotto presente sul mercato italiano ha una AIC esclusivamente nazionale. Tutti i vaccini, anche quelli prodotti in Italia, sono autorizzati anche negli altri stati membri. Ciò implica che sia la valutazione dei dossier sia i controlli di batch release devono tenere conto delle normative europee vigenti, comprese le linee guida per la presentazione dei dati scientifici nei dossier, le monografie specifiche di Farmacopea Europea, le linee guida EDQM per il rilascio.

Conclusioni

L'esperienza del vaccino pandemico, mai sperimentata in occasione delle precedenti pandemie (nell'ambito della pandemic preparedness exercise), dimostra comunque che persino su un prodotto tecnologicamente "old fashioned" come il vaccino antinfluenzale inattivato c'è la necessità di una continua rivalutazione critica, basata su dati e studi, dei processi di produzione e controllo, come conseguenza della intrinseca difficoltà di caratterizzare una volta per tutte un agente biologico ad elevata variabilità.