

Indice

1	Concetti, definizioni, abbreviazioni	2
1.1	Abbreviazioni.....	2
1.2	Definizioni.....	3
2	Introduzione e finalità	3
3	Campo di applicazione	3
4	Basi giuridiche	3
5	Ordinanza 3 Covid-19	4
6	Collaborazione nazionale e internazionale in caso di pandemia	4
7	Consulenza e procedura di omologazione in caso di pandemia	4
7.1	Scientific Advice.....	5
7.2	Presubmission Meeting.....	5
7.3	«Rolling Submission».....	5
7.4	Rolling Questions.....	5
7.5	Valutazione della domanda di omologazione nell'ambito del progetto pilota Access.....	6
7.6	Procedura di omologazione accelerata POA.....	6
7.7	Omologazione in applicazione dell'art. 13 LATer.....	6
7.8	Omologazione temporanea su richiesta (art. 9a LATer).....	6
8	Adattamento dei vaccini alle nuove varianti di SARS-CoV-2	7
8.1	Premessa	7
8.2	Requisiti normativi	7
8.3	Requisiti per la documentazione scientifica	7
9	Requisiti per i testi dell'informazione sul medicamento e le confezioni	8
10	Termini	8
11	Emolumenti	8
12	Allegato 1	9

Cronistoria delle modifiche

Versione	Valida e vincolante dal	Descrizione, osservazione (dell'autrice/autore)	Visto autrice/autore
4.0	15.05.2021	Capitolo 3: semplificazione del campo di applicazione Capitolo 5: precisazione dei requisiti minimi per la presentazione delle domande con principi attivi elencati negli allegati 4 e 5 dell'ordinanza 3 Covid-19 Nuovo capitolo 8: adattamento dei vaccini alle nuove varianti di SARS-CoV-2 Nuovo allegato 1: PUNTI DA CONSIDERARE PER I CAMBIAMENTI DEI CEPPI DEI VACCINI ANTI-COVID-19 OMOLOGATI DURANTE UNA PANDEMIA DI SARS-COV-2 Precisazioni di tipo redazionale	stb, mag, dts
3.2	01.03.2021	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
3.1	01.12.2020	Capitolo 7.8: Chiarimenti linguistici	dts
3.0	18.09.2020	Disposizioni per la pandemia Covid-19	vy, fg, dts
2.1	01.01.2019	Adeguamenti formali a HMV4	cis
2.0	17.09.2012	Adeguamenti al progetto AVP (Approvvigionamento di vaccini in caso di pandemia)	hbj
1.0	19.01.2012	Prima stesura	vy

1 Concetti, definizioni, abbreviazioni

1.1 Abbreviazioni

Access Consortium	Consorzio Australia-Canada-Singapore-Svizzera-Regno Unito
OAMed	Ordinanza del 14 novembre 2018 sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (RS 812.212.1)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
UFSP	Ufficio federale della sanità pubblica
UFAE	Ufficio federale per l'approvvigionamento economico del Paese
Ordinanza 3 Covid-19	Ordinanza 3 del 19 giugno 2020 sui provvedimenti per combattere il coronavirus (RS 818.101.24)
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (RS 812.214.5)
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (RS 812.21)
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities
LoQ	List of Questions
SECO	Segreteria di Stato dell'economia

OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (RS 812.212.23)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (RS 812.212.21)
GC	Guida complementare

1.2 Definizioni

Pandemia

Per pandemia s'intende la diffusione di una determinata malattia infettiva in molti paesi o continenti.

2 Introduzione e finalità

In una situazione straordinaria di pandemia Swissmedic offre ai richiedenti varie opzioni per evadere il più rapidamente possibile le domande di omologazione di medicinali utilizzati per prevenire e trattare una pandemia. Le misure servono a garantire che i pazienti possano disporre il prima possibile di tali medicinali.

La presente guida complementare (GC) si rivolge innanzitutto agli organi amministrativi e non definisce direttamente diritti e doveri di soggetti privati. Serve a Swissmedic in primo luogo come strumento per decidere in modo uniforme e legittimo su possibili procedure di omologazione in una situazione straordinaria di pandemia. La pubblicazione deve garantire ai richiedenti una presentazione trasparente dei requisiti e delle condizioni da soddisfare, affinché sia possibile applicare le procedure in caso di pandemia ed evadere le domande di omologazione il più rapidamente ed efficientemente possibile.

3 Campo di applicazione

La presente GC si applica alle domande di nuova omologazione e alle modifiche di tipo II (estensioni delle indicazioni) che servono a prevenire o a trattare la malattia Covid-19.

4 Basi giuridiche

Le procedure per l'omologazione dei medicinali in caso di pandemia sono disciplinate in particolare dalle seguenti disposizioni giuridiche

Ordinanza 3 Covid-19

- Art. 21 Deroghe all'obbligo di omologazione dei medicinali
- Allegato 4
- Allegato 5

LATer

- Art. 9 Omologazione
- Art. 9a Omologazione temporanea
- Art. 9b cpv. 2 Autorizzazione temporanea dell'uso e dell'immissione in commercio limitata
- Art. 10 Condizioni per l'omologazione
- Art. 11 Domanda di omologazione
- Art. 13 Medicinali e procedure omologati all'estero
- Art. 16 Rilascio e durata di validità dell'omologazione
- Art. 17 Liberazione ufficiale delle partite

OM

- Art. 9 Omologazione
- Artt. da 16 a 20 Medicinali e procedure omologati all'estero (art. 13 LATer)
- Artt. da 21 a 25 Modifiche dell'omologazione

e dalle disposizioni delle ordinanze pertinenti, in particolare l'ordinanza per l'omologazione di medicinali (OOMed), l'ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (OAMed) e l'ordinanza

dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM).

5 Ordinanza 3 Covid-19

I medicinali contenenti i principi attivi elencati nell'allegato 5 dell'ordinanza 3 Covid-19, fabbricati per il trattamento dei pazienti affetti da Covid-19, possono, dopo che è stata presentata una domanda di omologazione per un medicinale contenente uno di questi principi attivi, essere immessi in commercio senza omologazione finché Swissmedic non ha emanato una decisione in merito al rilascio dell'omologazione (art. 21 cpv. 1 ordinanza 3 Covid-19). Con questa misura s'intende garantire che le opzioni terapeutiche ritenute promettenti sulla base dell'esperienza acquisita nella pratica medica possano essere messe a disposizione dei pazienti il più rapidamente possibile.

Inoltre, le modifiche all'omologazione di un medicinale omologato in Svizzera, contenente uno dei principi attivi elencati nell'allegato 4 numero 1 dell'ordinanza 3 Covid-19, impiegato in Svizzera per il trattamento dei pazienti affetti da Covid-19, possono essere attuate da Swissmedic immediatamente dopo che è stata presentata una corrispondente domanda (art. 21 cpv. 2 ordinanza 3 Covid-19). Il presente regolamento si applica alle estensioni dell'omologazione, alle modifiche di tipo II come l'estensione dell'indicazione e alle nuove posologie raccomandate.

Sulla base di una decisione di accertamento, Swissmedic conferma la presentazione di una domanda di omologazione con un principio attivo ai sensi dell'allegato 5 o di una domanda di modifica con un principio attivo ai sensi dell'allegato 4 dell'ordinanza 3 Covid-19 se sono stati inoltrati almeno i seguenti documenti:

- lettera di accompagnamento
- formulario *Nuova omologazione di medicinali per uso umano H4M4* oppure formulario *Modifiche ed estensioni dell'omologazione H4M4*
- informazione professionale oppure materiale informativo equivalente per operatori sanitari (event. anche in inglese)
- confezione sotto forma di mock-up (event. anche in inglese) (se del caso)
- calendario riguardante la presentazione dei moduli scientifici

Al fine di garantire un processo efficiente di presentazione della domanda e verifica dei documenti, prima di inoltrare la domanda deve essere effettuato un Pre-submission Meeting.

Swissmedic fissa i criteri in base ai quali il responsabile tecnico può emanare la decisione di liberazione sul mercato anticipata dei medicinali impiegati in Svizzera per il trattamento di pazienti affetti da Covid-19 (art. 21 cpv. 4 ordinanza 3 Covid-19).

6 Collaborazione nazionale e internazionale in caso di pandemia

In linea di principio, spetta all'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) valutare la situazione attuale di una pandemia e ordinare le misure corrispondenti. All'insorgere di una pandemia ha luogo un intenso scambio di informazioni tra autorità nazionali e internazionali e gruppi di esperti. A livello nazionale si avvia una stretta collaborazione con l'UFSP, il quale garantisce la cooperazione con le altre parti interessate (p.es. UFAE, farmacia militare, SECO). A livello internazionale lo scambio avviene in senso bilaterale (p.es. con l'EMA o la FDA) e multilaterale (p.es. all'interno dell'ICMRA o dell'Access Consortium). Maggiori informazioni sulla cooperazione nazionale e internazionale sono disponibili sul sito web di Swissmedic.

7 Consulenza e procedura di omologazione in caso di pandemia

Swissmedic provvede a evadere in modo prioritario e ad accelerare in modo appropriato le procedure di omologazione dei medicinali utilizzati per prevenire e trattare una malattia pandemica (p.es. Covid-19), affinché i pazienti possano disporre il più presto possibile di medicinali efficaci e sicuri.

7.1 Scientific Advice

Ai richiedenti si raccomanda di chiedere un colloquio preliminare come Scientific Advice Meeting per discutere il materiale informativo esistente o il programma di sviluppo. I documenti da presentare si basano sulle disposizioni riportate nella *GC Meeting aziendali nel settore titolari omologazione H4*.

Swissmedic può rinunciare alla riscossione di un emolumento per lo Scientific Advice nell'ambito di questa GC (Art. 12 OEm-Swissmedic).

7.2 Presubmission Meeting

Le possibili procedure descritte di seguito per l'omologazione di un medicinale in caso di pandemia e le modalità di presentazione devono essere chiarite a tempo debito nel quadro di un Presubmission Meeting insieme a Swissmedic (cfr. *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione H4*). Se la procedura di omologazione prevista è presentata in parallelo presso un'autorità estera, il richiedente è pregato di informare Swissmedic nell'ambito di un Presubmission Meeting se metterà a disposizione di Swissmedic i risultati delle perizie (p.es. corrispondenza, LoQ) dell'autorità partner estera o se consentirà a Swissmedic di scambiare informazioni con l'autorità estera in merito alla domanda in corso.

Swissmedic può rinunciare alla riscossione di un emolumento per il Presubmission Meeting nell'ambito di questa GC (Art. 12 OEm-Swissmedic).

7.3 «Rolling Submission»

Nel caso eccezionale di una pandemia, su richiesta del richiedente è possibile presentare una domanda di omologazione come «Rolling Submission» nel quadro di un Presubmission Meeting. La procedura «Rolling Submission» è una forma speciale di procedura per una prima omologazione o per una modifica. A differenza di una domanda di omologazione ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer, il richiedente non è tenuto a inoltrare subito a Swissmedic – insieme alla presentazione iniziale della domanda di omologazione – un dossier completo o una documentazione sul medicinale richiesto o sulla domanda di modifica del medicinale. Il richiedente raccoglie, raggruppa e inoltra a Swissmedic continuamente i dati necessari per l'omologazione del medicinale non appena essi sono disponibili.

Nel Presubmission Meeting il richiedente presenta un piano a Swissmedic, in cui spiega i tempi previsti per la presentazione dei singoli pacchetti di dati. Il richiedente è tenuto a comunicare a Swissmedic in anticipo la data di presentazione di ogni singolo pacchetto di dati in modo da poter pianificare le risorse di personale necessarie per la perizia del materiale.

Swissmedic avvia la perizia non appena avrà ricevuto un pacchetto di documentazione. Al termine della perizia parziale, al richiedente saranno comunicate eventuali domande in sospeso sotto forma di List of Questions (LoQ). Al richiedente è concesso un periodo di tempo ragionevole per rispondere alle domande. Ogni pacchetto di dati deve essere inviato a Swissmedic sotto forma di sequenza eCTD. Questo ciclo di revisione viene applicato a ciascun pacchetto di documentazione presentato singolarmente.

Non appena Swissmedic avrà ricevuto la documentazione necessaria per la perizia della domanda di omologazione e le domande poste da Swissmedic avranno ricevuto una risposta esauriente, Swissmedic comunicherà la decisione prevista al richiedente sotto forma di decisione preliminare.

Sulla base della discussione con il richiedente durante il Presubmission Meeting, dei dati clinici presentati e dei risultati della valutazione, Swissmedic decide se il medicinale può essere omologato in via ordinaria o se l'omologazione può essere concessa su base temporanea sulla base dell'art. 9a LATer (cfr. capitolo «Omologazione in applicazione dell'articolo 9a LATer»).

7.4 Rolling Questions

La procedura «Rolling Questions», come la procedura «Rolling Submission», costituisce una forma speciale di procedura per una nuova omologazione o una modifica. Su richiesta del richiedente,

Swissmedic decide, nel quadro di un Presubmission Meeting, se è possibile avviare questa procedura. Nella procedura «Rolling Questions» il richiedente è in possesso di una documentazione completa. La domanda di omologazione deve contenere le informazioni e i documenti elencati ai sensi dell'articolo 11 LATer in combinato disposto con gli articoli da 2 a 5 dell'OOMed. La perizia è avviata non appena il controllo formale si sarà concluso con esito positivo. A differenza della procedura standard, Swissmedic pone continuamente al richiedente le proprie domande alle quali il richiedente deve rispondere entro un termine stabilito. La classica LoQ della procedura standard viene quindi a mancare. Come nella procedura «Rolling Submission», sulla base della discussione con il richiedente durante il Presubmission Meeting, dei dati presentati e del risultato della valutazione, Swissmedic decide se il medicamento può essere omologato in via ordinaria o se l'omologazione può essere concessa su base temporanea sulla base dell'art. 9a LATer (cfr. capitolo «Omologazione in applicazione dell'articolo 9a LATer»).

7.5 Valutazione della domanda di omologazione nell'ambito del progetto pilota Access

L'iniziativa Access Worksharing è una collaborazione tra le autorità di controllo dei medicinali di Australia (Therapeutic Goods Administration, TGA), Canada (Health Canada, HC), Singapore (Health Sciences Authority, HSA), Regno Unito (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), Swissmedic e l'industria farmaceutica. La valutazione di una domanda di omologazione può essere richiesta nel quadro dell'iniziativa Worksharing dell'Access Consortium anche in caso di pandemia. Le autorità coinvolte coordinano la valutazione delle omologazioni presentate in almeno due dei cinque possibili Paesi. Per la valutazione di una domanda nell'ambito dell'iniziativa Access Worksharing, Swissmedic deve presentare i documenti di omologazione completi insieme alla documentazione completa. Maggiori informazioni su questa collaborazione sono disponibili sul sito web di Swissmedic.

7.6 Procedura di omologazione accelerata POA

La richiesta di una POA non è necessaria per le domande che rientrano nell'ambito della GC. Swissmedic valuta tutte le richieste relative alla pandemia con i tempi accelerati indicati.

7.7 Omologazione in applicazione dell'art. 13 LATer

Una domanda di omologazione di un medicamento in caso di pandemia può essere presentata, su richiesta, in applicazione dell'art. 13 LATer, a condizione che siano soddisfatti i criteri e i requisiti previsti dalla GC *Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer H4*.

7.8 Omologazione temporanea su richiesta (art. 9a LATer)

È possibile omologare in via temporanea i medicinali per malattie che possono avere esito letale a condizione che siano fonte di grande beneficio terapeutico, che il loro uso sia compatibile con la protezione della salute, che in Svizzera non sia omologato un medicamento equivalente o non sia disponibile un medicamento comparabile o che la raccolta di tutti i dati necessari e la loro elaborazione e valutazione richiede tempi talmente lunghi da provocare l'insorgenza o l'intensificazione di danni irreversibili (cfr. GC *Omologazione temporanea H4*).

Anche in caso di pandemia è data alta priorità ai dati clinici richiesti per la presentazione della domanda, in particolare quelli sulla sicurezza e sull'efficacia.

Tuttavia, vista la situazione eccezionale che rappresenta una pandemia, Swissmedic rinuncia alla procedura di una domanda preliminare. I requisiti obbligatori in base alla GC *Omologazione temporanea H4* vengono controllati nel quadro del Presubmission Meeting e del trattamento della domanda.

Swissmedic ha inoltre la possibilità di concedere l'omologazione temporanea in qualsiasi momento nel corso della valutazione di una domanda di omologazione.

8 Adattamento dei vaccini alle nuove varianti di SARS-CoV-2

8.1 Premessa

Al fine di garantire in maniera permanente l'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti-Covid-19 omologati, può essere necessario modificare la loro composizione in modo che essi possano proteggere da ceppi di varianti nuove o multiple nel contesto della pandemia.

In base alle considerazioni scientifiche e di sanità pubblica, le autorità regolatorie non ritengono che un vaccino aggiornato contro il coronavirus sia un dispositivo del tutto nuovo che necessita di essere sottoposto a studi clinici lunghi e completi.

Piuttosto si può adottare un approccio normativo come quello usato per gli aggiornamenti stagionali dei vaccini antinfluenzali. Le prove raccolte durante i vasti studi clinici condotti per l'omologazione iniziale e le campagne di vaccinazione di massa costituiscono una solida base per questo approccio, così come la ricerca in corso sul «correlato di protezione» (ossia quali parametri immunologici sono in correlazione con la protezione clinica dalla malattia Covid-19).

Si ritiene che, alla luce della rapida evoluzione della pandemia e delle esigenze di sanità pubblica, sia auspicabile armonizzare a livello internazionale sia la definizione delle principali varianti del virus sia i requisiti normativi, evitando però che questo diventi un prerequisito per procedere verso un'effettiva regolamentazione abilitante degli aggiornamenti dei vaccini.

8.2 Requisiti normativi

Le modifiche riguardanti la sostituzione o l'aggiunta di un sierotipo, un ceppo, un antigene o una regione codificante oppure di una combinazione di sierotipi, ceppi, antigeni o regioni codificanti di un vaccino contro il coronavirus umano sono classificate come modifiche di tipo II.

L'omologazione può avvenire tramite una procedura di «Rolling Submission» e l'omologazione della modifica può essere concessa su base temporanea.

Al momento dell'omologazione, al vaccino modificato vengono assegnati un nuovo numero di omologazione e una nuova designazione per distinguerlo dal vaccino originario.

8.3 Requisiti per la documentazione scientifica

Per quanto riguarda i requisiti per la documentazione scientifica, Swissmedic si basa sulle «Linee guida per l'adattamento dei vaccini anti-Covid-19 omologati alle mutazioni del SARS-CoV-2 durante una pandemia» presenti nel documento [Punti da considerare del consorzio Access](#) (cfr. capitolo 12, allegato 1).

Dal punto di vista della qualità farmaceutica, dovrebbero essere forniti dettagli sulla sequenza virale, sulla sua storia e su eventuali aggiornamenti del processo di fabbricazione già consolidato, supportati da opportune analisi del lotto e dati di stabilità.

Dal punto di vista non clinico, i dati non clinici sull'immunogenicità, sia umorale sia cellulare, di un modello animale pertinente possono supportare una domanda.

Dal punto di vista clinico, non sono richiesti studi sull'efficacia clinica prima dell'omologazione. Le autorità regolatorie richiedono dati correlati sull'immunogenicità provenienti da studi con un numero sufficiente di persone; uno studio di immunogenicità e reattogenicità può includere sia persone naïve al vaccino sia persone già vaccinate con la versione attuale del vaccino. Per un vaccino a vettore virale si dovrebbero misurare gli anticorpi contro il vettore virale.

Un piano di gestione dei rischi (Risk Management Plan/RMP) aggiornato dovrebbe essere sottoposto a verifica per garantire che le attività di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio siano previste sia per la variante del vaccino sia per il vaccino prototipo.

Alcune considerazioni del documento [Punti da considerare del consorzio Access](#) possono essere applicate ai vaccini anti-Covid-19 che non sono stati ancora omologati ma per cui si prende in considerazione un aggiornamento del ceppo del SARS-CoV-2. Questi scenari dipenderanno dalla

stadio di sviluppo, dalla tipologia del vaccino e dalle prove di immunogenicità, sicurezza ed efficacia già raccolte al momento dell'aggiornamento della sequenza del SARS-CoV-2. Qualsiasi idea dovrebbe essere discussa con le autorità regolatorie.

9 Requisiti per i test dell'informazione sul medicinale e le confezioni

Per i medicinali che servono a prevenire la malattia Covid-19 Swissmedic può, sulla base di un'analisi dei rischi–benefici, autorizzare deroghe alle vigenti disposizioni del diritto in materia di medicinali. Domande e risposte selezionate in merito ai requisiti per i test dell'informazione sul medicinale e le confezioni sono contenute nel documento *Requisiti di imballaggio e labelling dei medicinali ai fini della prevenzione e il contrasto della malattia Covid-19*. Swissmedic aggiornerà continuamente il presente documento [Link](#).

10 Termini

Le procedure descritte nel capitolo «Consulenza e procedura di omologazione in caso di pandemia» non sono trattate secondo i modelli di termini descritti nella GC *Termini per le domande di omologazione H4*. Swissmedic darà la priorità e accelererà la valutazione delle domande in considerazione della situazione straordinaria e tenendo conto delle risorse umane disponibili. Anche una risposta rapida alle domande poste da Swissmedic e la consegna rapida da parte del richiedente dei documenti necessari per il trattamento della domanda contribuiscono ad accelerare la procedura di omologazione.

11 Emolumenti

Gli emolumenti si basano sull'OEm-Swissmedic.

12 Allegato 1

Consorzio ACCESS

PUNTI DA CONSIDERARE PER I CAMBIAMENTI DEI CEPPI DEI VACCINI ANTI-COVID-19 OMOLOGATI DURANTE UNA PANDEMIA DI SARS-COV-2

Sintesi

- Il presente documento «Punti da considerare» definisce un approccio normativo per l'aggiornamento dei vaccini contro il coronavirus omologati nel caso in cui le mutazioni rendano tali vaccini meno efficaci a causa di una reattività crociata insufficiente.
- È applicabile solo ai vaccini anti-Covid-19 che sono già stati omologati sulla base di dati appropriati sulla qualità farmaceutica, sulla sicurezza e sull'efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche cardine.
- In base alle considerazioni scientifiche e di sanità pubblica, le autorità regolatorie non ritengono che un vaccino aggiornato contro il coronavirus sia un dispositivo del tutto nuovo che necessita di essere sottoposto a studi clinici lunghi e completi.
- Piuttosto si può adottare un approccio normativo come quello usato per gli aggiornamenti stagionali dei vaccini antinfluenzali. Le prove raccolte durante i vasti studi clinici cardine per l'omologazione iniziale e le campagne di vaccinazione di massa costituiscono una solida base per questo approccio, così come la ricerca in corso sul «correlato di protezione» (ossia quali parametri immunologici sono in correlazione con la protezione clinica dalla malattia Covid-19).
- Si ritiene che, alla luce della rapida evoluzione della pandemia e delle esigenze di sanità pubblica, sia auspicabile armonizzare a livello internazionale sia la definizione delle principali varianti del virus sia i requisiti normativi, evitando però che questo diventi un prerequisito per procedere verso un'effettiva regolamentazione abilitante degli aggiornamenti dei vaccini.
- Dal punto di vista della qualità farmaceutica, dovrebbero essere forniti dettagli sulla sequenza virale, sulla sua storia e su eventuali aggiornamenti del processo di fabbricazione già consolidato, supportati da opportune analisi del lotto e dati di stabilità.
- Dal punto di vista non clinico, i dati non clinici sull'immunogenicità, sia umorale sia cellulare, di un modello animale pertinente possono supportare una domanda.
- Dal punto di vista clinico, non sono richiesti studi sull'efficacia clinica prima dell'omologazione. Le autorità regolatorie richiedono dati correlati sull'immunogenicità provenienti da studi con un numero sufficiente di persone; uno studio di immunogenicità e reattogenicità può includere sia persone naïve al vaccino sia persone già vaccinate con la versione attuale del vaccino. Per un vaccino a vettore virale si dovrebbero misurare gli anticorpi contro il vettore virale.
- Un piano di gestione dei rischi (Risk Management Plan/RMP) aggiornato dovrebbe essere sottoposto a verifica per garantire che le attività di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio siano previste sia per la variante del vaccino sia per il vaccino prototipo.
- Alcune considerazioni del presente documento possono essere applicate ai vaccini anti-Covid-19 che non sono stati ancora omologati ma per cui si prende in considerazione un aggiornamento del ceppo del SARS-CoV-2. Questi scenari dipenderanno dallo stadio di sviluppo, dalla tipologia del vaccino e dalle prove di immunogenicità, sicurezza ed efficacia già raccolte al momento dell'aggiornamento della sequenza del SARS-CoV-2. Qualsiasi idea dovrebbe essere discussa con le autorità regolatorie.

Premessa

1. A dicembre 2020, nel Regno Unito è stata rilevata una nuova mutazione del SARS-CoV-2 che si sospetta sia sostanzialmente più infettiva (la variante VUI-202012/01 contiene differenti mutazioni, delle quali la più significativa è la N501Y). Contemporaneamente è stato identificato un altro

ceppo in Sudafrica, anch'esso con uno specifico profilo di infettività (501.V2). Più recentemente è stato individuato un nuovo lignaggio virale in Brasile, caratterizzato dalle mutazioni N501Y, E484 e K417 come pure da altre mutazioni nel gene spike. Le mutazioni e le delezioni nella proteina spike sono preoccupanti perché questa è anche il principale bersaglio degli attuali vaccini contro il coronavirus.

2. Mentre gli sviluppatori e le altre parti interessate stanno testando la reattività crociata del siero delle persone vaccinate contro il nuovo ceppo nell'ambito di test rilevanti, è importante che ci sia un approccio normativo pronto da attuare nel caso in cui le mutazioni virali rendano i vaccini meno efficaci a causa di una reattività crociata insufficiente e sia quindi necessario un aggiornamento dei vaccini già omologati. Il presente documento illustra le considerazioni scientifiche e normative. Non si applica ai vaccini non omologati attualmente in fase di sviluppo. Sebbene le considerazioni contenute nel presente documento siano state scritte per i vaccini, a seconda del caso possono essere applicate anche ad altre terapie mirate come gli anticorpi monoclonali.
3. In un approccio più conservativo, i regolatori potrebbero considerare un cambiamento del ceppo di un vaccino omologato come un nuovo dispositivo e richiedere nuove sperimentazioni cliniche per dimostrare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia. Questo causerebbe un notevole ritardo nell'ottenere la nuova versione del vaccino pronta da distribuire dato che la fase limitante sarebbe la generazione di dati sull'efficacia che si basa su infezioni spontanee e implica il coinvolgimento di un gruppo di confronto. Ciò può risultare problematico anche dal punto di vista della sanità pubblica poiché il ritardo nell'aggiornamento di un vaccino, ove necessario, comporta il rischio che il virus si evolva ulteriormente, rendendo potenzialmente di nuovo obsoleta una nuova versione del vaccino al momento dell'omologazione. Occorrerebbe pertanto elaborare un concetto scientifico e normativo che garantisca il giusto equilibrio tra la raccolta delle prove relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia di un vaccino aggiornato, da una parte, e la fattibilità e la rapidità, dall'altra.
4. Non si tratta di una situazione senza precedenti; infatti si possono applicare i concetti della regolamentazione concernente i vaccini antinfluenzali. È noto che il virus dell'influenza muta costantemente a causa di errori che avvengono durante la riproduzione, la pressione evolutiva e il riassortimento dei genomi virali provenienti da diversi virus influenzali che co-infettano un ospite. Esistono principi normativi sviluppati per i virus influenzali che possono essere applicati ad altri virus come il SARS-CoV-2.

Concetti normativi per i vaccini contro il virus dell'influenza

5. Le costanti mutazioni dei virus influenzali sono basate su due fenomeni presi in considerazione nei relativi approcci normativi, rispetto ad altri vaccini in cui l'agente patogeno non evolve a una velocità tale da rendere rapidamente obsoleto un vaccino contro un particolare immunotipo.
6. Deriva antigenica: la modifica graduale dovuta alle mutazioni è solitamente la ragione principale dei cambiamenti e degli aggiornamenti stagionali dei ceppi. L'intera popolazione, se vaccinata, avrà di norma una certa immunità di base grazie alla reattività crociata delle precedenti versioni del vaccino. I vaccini sono in genere aggiornati con dati pertinenti sulla qualità farmaceutica e di solito senza i relativi dati non clinici e clinici. La maggior parte dei regolatori di tutto il mondo non richiede più da alcuni anni i dati sulla sicurezza clinica per non ritardare la fabbricazione dei potenziali vaccini della stagione successiva e per via dell'esperienza sulla sicurezza acquisita con i relativi vaccini in generale. Tuttavia, devono essere predisposte delle misure dopo l'omologazione.
7. Spostamento antigenico: di solito tramite il riassortimento dei geni si crea un nuovo virus influenzale con potenziale pandemico. Si tratta di un fenomeno specifico dei virus influenzali con un genoma segmentato che permette il riassortimento in caso di coinfezione di un ospite. In questo scenario l'intera popolazione, anche se vaccinata, non avrà un'immunità di base sufficiente. Di conseguenza, una nuova versione di un vaccino precedentemente omologato sarebbe decisamente diversa dalla versione precedente. Questi vaccini pandemici possono

differire dai vaccini antinfluenzali stagionali; p.es. può essere diverso l'adiuvante utilizzato per fornire una protezione forte e rapida già dopo la prima dose, soprattutto nel caso in cui i ceppi siano scarsamente immunogenici. Per la preparazione alla pandemia in un contesto pre-pandemico, il processo di fabbricazione e lo sviluppo di un vaccino pandemico possono essere determinati già prima che venga dichiarata una pandemia, anche senza conoscere ancora l'effettivo ceppo pandemico.

8. Questo ha indotto a sviluppare l'approccio mock-up (per i cosiddetti «vaccini a preparazione pandemica») tramite cui un vaccino viene sviluppato come vaccino «pre-pandemico» (ora chiamato «vaccino antinfluenzale zoonotico») con un ceppo che sta emergendo e che può avere un potenziale pandemico. I dati riguardanti la qualità farmaceutica, la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia (laddove possibile, dato che l'agente patogeno potrebbe non circolare nella popolazione umana) vengono studiati in relazione a questo ceppo pre-pandemico e riportati in un «dossier di base» che viene poi rapidamente modificato nel momento in cui il ceppo dell'effettiva variante pandemica è noto. Questo non richiederebbe quindi la stessa quantità di dati, consentendo la fabbricazione rapida del relativo vaccino e il lancio con il ceppo pandemico, ed essendoci un collegamento con il vaccino pre-pandemico occorrerebbe inoltrare solo una domanda di modifica. Tale approccio è stato applicato con successo durante la pandemia di «influenza suina» H1N1 del 2009, in cui il ceppo pre-pandemico H5N1 («influenza aviaria») è stato utilizzato per sviluppare i vaccini, e H1N1 è stato rapidamente sostituito a questo in quanto ceppo effettivo.
9. Questa variazione può essere basata solo su dati relativi alla qualità, sebbene secondo la guida dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) sia meglio disporre di alcuni dati clinici sulla probabile immunogenicità del ceppo. Se ciò non fosse possibile, la condizione sarebbe quella di dovere ottenere questi dati dopo l'omologazione e i piani, compresi quelli sull'efficacia del vaccino, dovrebbero essere attuati e i risultati riportati nei tempi prestabiliti. Si raccomanda di richiedere un parere scientifico sui requisiti in uno scenario interpandemico.
10. È interessante notare che per i vaccini antinfluenzali zoonotici in una situazione in cui è necessario un cambiamento del ceppo per lo stesso sottotipo (p.es. una variante di H1N1 rispetto a un'altra variante di H1N1), la guida raccomanda, ove possibile, di somministrare la nuova versione del vaccino alle persone che hanno precedentemente ricevuto il vaccino iniziale per valutare il grado di cross-presentazione. I relativi dati possono però essere inoltrati dopo l'omologazione del vaccino con il ceppo modificato.

Linee guida per l'adattamento dei vaccini anti-Covid-19 omologati alle mutazioni del SARS-CoV-2 durante una pandemia

Considerazioni generali

11. I concetti normativi per i vaccini antinfluenzali sono stati sviluppati sulla base dell'ampia esperienza acquisita in anni di vaccinazioni stagionali e durante la pandemia H1N1 del 2009. Si può affermare che con i vaccini contro il SARS-CoV-2 in un contesto di vaccinazione di massa si sta accumulando una considerevole esperienza sulla sicurezza man mano che la pandemia avanza e i vaccini vengono lanciati, e che l'efficacia del potenziale vaccino iniziale è stata stabilita tramite vasti studi clinici di fase 3. Questo è un chiaro vantaggio rispetto all'approccio mock-up per lo sviluppo di vaccini antinfluenzali in cui un ceppo pre-pandemico viene utilizzato per valutare la sicurezza e l'efficacia di un potenziale vaccino futuro.
12. Va osservato che il concetto di vaccino antinfluenzale a preparazione pandemica (mock-up) è stato sviluppato per consentire la generazione di dati correlati prima della dichiarazione dello stato di pandemia. Nel contesto di una pandemia di coronavirus questi principi non sono prontamente applicabili: in primo luogo, il tempo a disposizione per generare una grande quantità di dati durante una pandemia sarà limitato; in secondo luogo, non ci sono vaccini contro il coronavirus designati come stagionali e la versione precedente di un determinato vaccino era già un vaccino

pandemico, che si è dimostrato efficace in un contesto pandemico. Questo consente di generare dati correlati sulla potenza e sull'immunogenicità con il vaccino iniziale contro il coronavirus.

13. D'altra parte, il SARS-CoV-2 è un nuovo agente patogeno e la sua caratterizzazione scientifica non è matura come quella dei virus influenzali. Inoltre, molti vaccini sono nuove tipologie di vaccini che dispongono di poca esperienza clinica a lungo termine, ma che potrebbero prestarsi a essere aggiornati in maniera più semplice.
14. Le autorità regolatorie gestiranno quindi l'aggiornamento di un vaccino contro il coronavirus già omologato secondo un approccio basato sui principi normativi degli aggiornamenti stagionali relativi ai vaccini antinfluenzali e su dati clinici e non clinici adeguati. Probabilmente durante una pandemia è preferibile testare il vaccino aggiornato direttamente sulle persone e generare dati clinici appropriati sull'immunogenicità e sulla sicurezza.
15. I dati di reattività crociata provenienti da studi con siero di persone vaccinate che indicano che l'attuale vaccino non offre protezione contro una nuova variante del virus spingeranno a creare una nuova versione del vaccino in grado di offrire protezione contro la nuova variante. Inoltre, un calo dell'efficacia del vaccino notificato in studi/indagini sull'efficacia sarebbe un segnale forte della necessità di aggiornare i vaccini attuali.
16. Un aspetto importante da considerare è se il controllo normativo debba essere un requisito per la sequenza dell'antigene aggiornato. Se introdotto, questo armonizzerebbe molti aspetti dell'efficacia dei vaccini e garantirebbe che, una volta disponibili, le sequenze dei vaccini aggiornati siano basate su alcune ricerche fondamentali condotte da laboratori, così come è stato discusso altrove in questo documento. Tuttavia, ciò rallenterebbe probabilmente l'introduzione di nuovi vaccini e, di conseguenza, il vaccino risulterebbe obsoleto già al momento della sua introduzione poiché gli studi di laboratorio e il processo per ottenere il consenso sui ceppi richiesti da parte della comunità scientifica e normativa causerebbero ritardo. Le autorità regolatorie coinvolgeranno in modo proattivo le parti interessate a livello internazionale, tra cui l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Si ritiene che, alla luce della rapida evoluzione della pandemia e delle esigenze di sanità pubblica, sia auspicabile armonizzare a livello internazionale sia la definizione delle principali varianti del virus sia i requisiti normativi, evitando però che questo diventi un prerequisito per procedere verso un'effettiva regolamentazione abilitante degli aggiornamenti dei vaccini. In una situazione in cui si sa ancora poco di una nuova variante del virus, armonizzare tutti i vaccini secondo una o poche sequenze può non essere semplice. In questa fase della pandemia, un modo pragmatico e rapido di introdurre vaccini aggiornati può essere quello di distribuire vaccini con una varietà di sequenze sviluppati il più rapidamente possibile dai fabbricanti. Un controllo normativo più sofisticato potrebbe essere introdotto una volta che il virus sarà meglio compreso.
17. Si raccomanda vivamente di avviare quanto prima un dialogo scientifico con le autorità regolatorie.

Considerazioni sulla qualità

18. I fabbricanti dovranno inoltre un numero minimo di dati per aggiornare i loro vaccini, a prescindere dal meccanismo normativo. Anche se in fin dei conti spetterebbe all'azienda decidere e giustificare questi dati in base al tipo di vaccino e agli adiuvanti (se del caso) coinvolti, dovrebbero essere considerati i seguenti aspetti sulla qualità:
 - i. segmenti e sequenza dell'intera frazione attiva del vaccino rispetto al vaccino già omologato;
 - ii. conferma della sequenza del nuovo componente antigenico rispetto alla sequenza desiderata e dati attestanti l'uniformità con la variante richiesta;
 - iii. dettagli riguardanti la costruzione e la sintesi del materiale di partenza del vaccino e della nuova sequenza;

- iv. valutazione dei rischi di agenti avventizi correlati a banche di cellule/lotti di semenze virali ecc. associati alla fabbricazione e verifica delle banche di cellule e dei lotti di semenze secondo le linee guide ICH, se necessaria secondo la valutazione dei rischi;
- v. dettagli sullo sviluppo della fabbricazione e sulle modifiche al processo di fabbricazione dovute alla nuova sequenza; è preferibile disporre di una panoramica del processo di fabbricazione che confermi la conformità con la strategia del processo di fabbricazione originale e le eventuali modifiche/variazioni finora approvate, compresa la convalida delle fasi critiche del processo di fabbricazione;
- vi. convalida del processo: eventuali aspetti specifici della piattaforma così come un numero sufficiente (almeno due) di lotti commerciali per la (prima della) PPQ per ciascun impianto di fabbricazione (possibilmente con il supporto di lotti di sviluppo più piccoli);
- vii. caratterizzazione/comparabilità del vaccino aggiornato con il vaccino omologato;
- viii. aggiornamento e riconvalida dei test e degli standard richiesti a causa della nuova sequenza;
- ix. dati sulla durata di conservazione: analogamente ai vaccini antinfluenzali e sulla base del fatto che le modifiche alla sequenza sono marginali, si propone di inoltrare i dati disponibili, ma di basare inizialmente la durata di conservazione sul vaccino originariamente omologato o su versioni aggiornate, nei casi in cui siano disponibili dati sufficienti;
- x. se la versione aggiornata viene fabbricata sulla stessa linea di produzione, ci si aspetta che vengano inoltrati dati appropriati sull'approccio da adottare per evitare una contaminazione crociata (identità).

Considerazioni non cliniche

19. L'assenza di dati non clinici sulla tossicologia, compresi quelli sulla tossicologia riproduttiva, del potenziale vaccino aggiornato deve essere debitamente giustificata, anche se è probabile che tale approccio risulti accettabile nel caso in cui l'unica modifica riguardi l'immunogeno e il resto del costruito del vaccino sia inalterato.
20. I dati non clinici sull'immunogenicità, sia umorale sia cellulare, in un modello animale pertinente saranno informativi. Si raccomanda di effettuare confronti tra i vaccini prototipi e le varianti dei vaccini. Durante questi studi dovrebbero essere generati anche i dati sulla reattività crociata.
21. I dati non clinici sulla protezione acquisiti tramite un modello di sfida adatto possono essere utili dati aggiuntivi. Ove giustificato, tali studi possono essere eseguiti contemporaneamente agli studi clinici. I dati sulla protezione crociata provenienti dai test sugli animali potrebbero indicare se la nuova versione del vaccino è in grado di fornire una protezione contro il virus esistente e se la vaccinazione contro entrambe le versioni del virus dovrebbe essere presa in considerazione.

Considerazioni cliniche

22. I requisiti clinici possono variare a seconda della piattaforma e della formulazione della variante del vaccino. Il contesto relativo alla pandemia e alla sanità pubblica all'interno di ciascuna regione sarà preso in considerazione quando sarà il momento di decidere il livello di evidenza clinica necessaria a sostenere l'accesso al mercato.
23. Un vaccino aggiornato contro il coronavirus può incorporare una modifica nella sequenza (principio attivo) correlata alla nuova variante o l'aggiunta al vaccino attuale di un'altra sequenza (principio attivo) correlata alla nuova variante. I requisiti saranno diversi in queste due situazioni.
24. Non sarà richiesto uno studio sull'efficacia clinica che è stata stabilita per il principio del vaccino già nello studio cardine iniziale. Tuttavia, i dati sull'immunogenicità (sia umorale sia cellulare) e sulla sicurezza saranno necessari di norma per l'omologazione. Inoltre, dovranno essere raccolti

dati sull'efficacia/sulla sorveglianza dopo l'omologazione. I richiedenti dovrebbero proporre un piano per gli studi sull'efficacia post-omologazione.

25. **Modifica nella sequenza correlata alla nuova variante**

Se i test in vitro effettuati con siero di persone vaccinate con il vaccino attuale hanno dimostrato che la reattività crociata verso la nuova variante non è sufficiente, condurre uno studio comparativo dei due vaccini può non essere la soluzione migliore per le persone coinvolte nella sperimentazione. Pertanto, si ritiene opportuno effettuare uno studio autonomo anche se si potrebbero accettare altri disegni di studio (cfr. anche lo studio di non inferiorità menzionato in seguito).

Uno studio autonomo sull'immunogenicità e sulla reattogenicità può includere sia persone naïve al vaccino sia persone già vaccinate con la versione attuale del vaccino; a seconda della copertura vaccinale, lo studio può focalizzarsi principalmente su quest'ultima. Ogni gruppo dovrebbe idealmente essere composto da persone adulte e soggetti di età superiore ai 65 anni.

Se il vaccino richiede un regime prime-boost, il gruppo di persone già vaccinate con la versione attuale del vaccino può essere randomizzato al regime prime-boost o a un'unica iniezione per studiare il potenziale della cross-presentazione e comprendere se una singola iniezione sia sufficiente a suscitare la stessa risposta contro la nuova variante come nel caso del regime prime-boost. Questo tipo di disegno può essere incluso come sottostudio o studio di estensione al follow-up in corso della sperimentazione cardine.

Per quanto concerne la risposta immunitaria, in tutte le persone si dovrebbero determinare gli anticorpi leganti, gli anticorpi neutralizzanti e la risposta delle cellule T (almeno un test Elispot). Le risposte dovrebbero essere misurate rispetto agli obiettivi attuali e nuovi; lo stesso test dovrebbe essere preferibilmente utilizzato modificando l'analisi target. In assenza di un correlato di protezione noto, dovrebbe essere effettuato un confronto tra i sieri delle persone vaccinate con il vaccino prototipo della stessa piattaforma. Dimostrare l'esistenza di titoli equivalenti non può garantire che ci sia un livello di protezione simile dato che non viene stabilita la correlazione tra i titoli anticorpali e l'efficacia. Pertanto, potrebbe essere utile un confronto con una serie di sieri prelevati da pazienti convalescenti infettati dalla nuova variante. Uno standard internazionale e una serie di riferimento per l'anticorpo contro il SARS-CoV-2 dell'OMS (NIBSC) come materiale di riferimento standardizzato per la convalida dei test faciliterà tali analisi.

Saranno richiesti solo risultati a breve termine, fino a 2 mesi a seconda del regime vaccinale (p.es. fino a 1 mese dopo la seconda dose in un regime prime-boost con un intervallo di somministrazione di 4 settimane); dovrebbero essere raccolti dati sulla reattogenicità per 7 giorni dopo ogni dose e su eventi avversi inattesi durante questo periodo di follow-up.

L'ideale è che il numero di persone esposte sia sufficiente a ottenere informazioni sulla reattogenicità e sull'immunogenicità. Per esempio, con un gruppo di circa 300 persone in uno studio autonomo (p.es. 300 persone naïve al vaccino o 300 persone già vaccinate con la versione attuale del vaccino) si otterrebbe una precisione di circa $\pm 5\%$ nell'ambito di una valutazione della reattogenicità basata sull'intervallo di confidenza (IC) al 95%. Questo numero dovrebbe anche consentire di raggiungere un livello di precisione accettabile per i dati sugli anticorpi; per esempio, ipotizzando una deviazione standard sulla scala logaritmica di circa 1,25, 300 persone darebbero una precisione di circa il 15% per i titoli della media geometrica (p.es. se la stima puntuale fosse 100, l'IC al 95% passerebbe da circa 87 a 115). Le deviazioni sono possibili, incluse quelle potenzialmente necessarie nell'attuale situazione della sanità pubblica, e idealmente dovrebbero essere discusse con le autorità regolatorie. Il numero di persone arruolate nello studio dovrebbe essere chiaramente giustificato in base al disegno e agli obiettivi dello studio.

Se si sceglie un disegno di non inferiorità in cui si vuole effettuare un confronto tra i titoli degli anticorpi neutralizzanti prodotti contro la variante dopo la somministrazione del vaccino aggiornato e quelli prodotti contro il ceppo iniziale dopo la somministrazione dell'attuale vaccino, ci si aspetta che venga giustificata in maniera appropriata la scelta del margine di non inferiorità e del disegno

dello studio (confronto diretto o confronto con sieri di persone precedentemente immunizzate). Le autorità regolatorie esamineranno tutte le prove presentate al momento dell'omologazione.

Per un vaccino a vettore virale occorre anche misurare gli anticorpi contro il vettore virale. L'arruolamento di persone precedentemente vaccinate nella sperimentazione cardine potrebbe fornire una valutazione della cinetica degli anticorpi delle stesse persone contro il vettore virale e del loro potenziale impatto sulla risposta immunitaria alle vaccinazioni ripetute.

Ulteriori studi sull'argomento possono essere previsti in base al caso, come la valutazione della vaccinazione eterologa prime-boost rispetto a quella omologa, utilizzando lo stesso vaccino (versioni attuali e nuove) o effettuando una combinazione con un vaccino di un'altra piattaforma.

Si può prevedere di somministrare i vaccini anti-Covid-19 aggiornati in concomitanza con i vaccini antinfluenzali o in un arco di tempo ravvicinato. Sono quindi graditi i dati riguardanti la vaccinazione concomitante (sicurezza, reattogenicità e immunogenicità) con il vaccino originale o con la variante.

26. **Aggiunta di una nuova sequenza**

La combinazione di una nuova sequenza con l'attuale sequenza nella nuova versione del vaccino (vale a dire la generazione di vaccini bivalenti o multivalenti) può richiedere ulteriori studi di immunogenicità per definire la dose appropriata per ciascuna sequenza e per indagare se l'aggiunta di una seconda sequenza (o di successive sequenze) non comporti una risposta immunitaria inferiore ai vaccini con una singola sequenza. Per esempio, una competizione a livello di mRNA può verificarsi e ostacolare l'immunogenicità. Inoltre, bisognerebbe valutare la reattogenicità della combinazione facendo un confronto, per esempio, con il vaccino a singola sequenza. L'approccio di un vaccino multivalente richiederebbe quindi dati aggiuntivi e sarebbe meglio discuterne con le autorità regolatorie.

27. **Altri approcci**

Si raccomanda di discutere con le autorità regolatorie approcci come il diverso livello di antigeni per una dose di richiamo.

28. Poiché una variante aggiornata del vaccino si sviluppa in base alla versione originaria precedentemente omologata con qualità, sicurezza ed efficacia stabilite, dal punto di vista della sanità pubblica, può essere giustificabile lanciare il potenziale nuovo vaccino già in contemporanea alla versione precedente, anche se non sono disponibili i dati clinici sull'immunogenicità e sulla sicurezza mentre gli studi in merito sono in corso. Questo approccio, basato solo su dati non clinici, dovrà essere discusso con le autorità regolatorie.

29. Dal punto di vista della farmacovigilanza, il RMP dovrebbe essere aggiornato e il sistema di distribuzione dovrebbe essere rivisto per garantire che la versione appropriata del vaccino possa essere indicata nelle notifiche di eventi avversi. Le vaccinazioni precedentemente effettuate dovrebbero essere registrate per le persone vaccinate con la nuova versione del vaccino.

L'omologazione dei vaccini modificati è soggetta a tutti i requisiti di notifica post-commercializzazione previsti dai regolamenti, incluso il requisito di raccogliere e valutare le informazioni sulla sicurezza in maniera continuativa, di determinare se le informazioni su rischi e benefici sono state notevolmente modificate sia per la variante del vaccino sia per il vaccino prototipo e di notificare tempestivamente queste modifiche all'autorità regolatoria.

Il RMP aggiornato (compreso l'allegato/annesso specifico per Paese) sarebbe necessario per garantire che gli eventi avversi possano essere adeguatamente registrati sia per il vaccino prototipo sia per la variante del vaccino. Il RMP dovrebbe essere elaborato secondo la guida corrispondente e includere quanto segue nel contesto della variante del vaccino e del vaccino prototipo:

- i. una specifica sulla sicurezza che descriva i rischi identificati, i rischi potenziali e le informazioni mancanti;

- ii. un piano di farmacovigilanza che descriva le misure specifiche da adottare per identificare e notificare i problemi di sicurezza nei pazienti affetti da Covid-19, comprese le notifiche di reazioni avverse, le notifiche periodiche e gli studi in corso/pianificati;
- iii. un piano di minimizzazione del rischio, se applicabile, per gestire i rischi che possono richiedere misure aggiuntive rispetto a quelle di routine considerate (p.es. etichettatura).

La tracciabilità del marchio e del lotto, la distinzione delle reazioni avverse da medicamento (Adverse Drug Reaction/ADR) sospette con formulazioni nuove e vecchie e la raccolta di informazioni di qualità sull'immunizzazione e sull'anamnesi medica devono essere al centro del RMP aggiornato. Se del caso, dovrebbero essere considerate le linee guida nazionali, p.es. il RMP di base per il Regno Unito/la Gran Bretagna.

Considerazioni normative

30. Le autorità regolatorie sono a disposizione per discutere di qualsiasi impatto dei cambiamenti dei ceppi durante una pandemia nel quadro degli impegni assunti dopo l'omologazione.

Considerazioni per i vaccini anti-Covid-19 in fase di sviluppo

31. Alcune considerazioni del presente documento possono essere applicate ai vaccini anti-Covid-19 che non sono stati ancora omologati ma per cui si considera l'aggiornamento del ceppo del SARS-CoV-2. Questi scenari dipenderanno dallo stadio di sviluppo, dalla tipologia del vaccino e dalle prove di immunogenicità, sicurezza ed efficacia già raccolte al momento dell'aggiornamento della sequenza del SARS-CoV-2.
32. Data la diversa natura di ogni caso, si consiglia ai richiedenti di discutere in anticipo i loro piani con le autorità regolatorie.

Prospettive future: considerazioni per i nuovi coronavirus futuri non correlati al SARS-CoV-2 (preparazione pandemica)

33. In futuro la guida sarà ulteriormente sviluppata per preparare a una eventuale prossima pandemia. I coronavirus sembrano essere agenti patogeni zoonotici ad alto potenziale pandemico, come è stato dimostrato dalle tre principali epidemie scoppiate a partire dai primi anni 2000 (MERS, SARS, Covid-19).
34. Un percorso da esplorare potrebbe essere quello di considerare i vaccini contro il SARS-CoV-2 omologati e i relativi fascicoli di dati come «dossier di base» per sviluppare un futuro vaccino contro il coronavirus in cui vengano utilizzati un costrutto e un processo di fabbricazione simili. In tale scenario, una sequenza di coronavirus emergente potrebbe essere clonata in costrutti esistenti ed essere studiata analogamente al processo descritto sopra. La possibilità di questo dipenderà dal particolare costrutto del vaccino.