

Composizione e sviluppo dei vaccini

G: Gabutti

IMMUNOPROFILASSI

Immunità anti-infettiva

Immunità congenita o refrattarietà

- ✓ di specie
- ✓ di individuo

Immunità acquisita

✓ Naturale

- Passiva (connatale)
- Attiva (per infezioni pregresse)

✓ artificiale

- Passiva (γ globuline)
- Attiva (vaccini)

LA VACCINAZIONE ha come obiettivo quello di creare in un soggetto recettivo ad una determinata malattia infettiva, una immunità attiva provocando le modificazioni umorali e tessutali necessarie per assicurare la difesa specifica dell'organismo contro l'agente della infezione stessa

REQUISITI FONDAMENTALI PER L' EFFICACIA DI UN VACCINO

- **SPECIFICITA'** :

si devono individuare determinanti antigenici specifici

- **PROTEZIONE:**

i determinanti antigenici devono indurre immunità protettiva

- **IMMUNOGENICITA'** :

la formulazione deve indurre il sistema immunitario a montare una risposta effettrice, nella sede idonea

- **INDUZIONE DI MEMORIA IMMUNOLOGICA:**

la risposta immunitaria deve portare alla costituzione di memoria immunologica di lunga durata, anche in ambiente
“antigen-free”

L' EFFICACIA VACCINALE

Nell' infezione naturale, il tipo di microrganismo, la sua via di entrata nell' ospite e la sede di concentrazione prevalente determinano il tipo di risposta immunitaria, che sarà la più idonea alla sua eliminazione.

Anche per i vaccini il tipo di formulazione e la via di somministrazione influenzano il tipo di risposta e l' efficacia

La risposta umorale esercita un ruolo fondamentale nella neutralizzazione dei virus e delle tossine batteriche e nel prevenire l'adesione di microrganismi extracellulari ai recettori sulle cellule ospiti, mentre **l'immunità cellulare** è necessaria per eliminare i patogeni intracellulari

COMPOSIZIONE

Dopo i primi vaccini, altri ne sono stati messi a punto. Allo stato attuale possiamo distinguere i seguenti tipi di vaccini:

- ❖ **Microrganismi uccisi;**
- ❖ **Microrganismi vivi ed attenuati;**
- ❖ **frazioni di microrganismi;**
- ❖ **antigeni microbici purificati;**
- ❖ **anatossine (o tossoidi);**
- ❖ **vaccini da manipolazioni genetiche.**

VACCINI CON MICRORGANISMI UCCISI

Sono costituiti da virus o da batteri uccisi con mezzi

- FISICI (calore, raggi UV);
- CHIMICI (formolo, fenolo, acetone, betapropiolattone).

Oggi si fa ricorso a questi prodotti quando non è possibile ottenere una attenuazione stabile del microrganismo. Generalmente non conferiscono una immunità paragonabile a quella ottenibile con i vaccini vivi ed attenuati.

Vaccini in uso: (tifo, colera), pertosse, rabbia, polio Salk

VACCINI CON MICRORGANISMI VIVI E ATTENUATI

Sono costituiti da virus o da batteri che mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato, stimolando le sue difese immunitarie, ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche.

L'attenuazione è ottenuta attraverso passaggi seriati in animali adatti o in terreni di coltura particolari.

L'immunità che deriva da vaccini di questo tipo è in genere solida e duratura.

Vaccini in uso: (polio Sabin); TBC; Morbillo; Rosolia; Parotite, Varicella.

VACCINI CON FRAZIONI DI MICRORGANISMI

Alcuni vaccini inattivati provocano spesso reazioni indesiderate al punto di inoculazione o reazioni generali.

Ciò si osserva, ad esempio, con il vaccino contro l'influenza a virus interi uccisi.

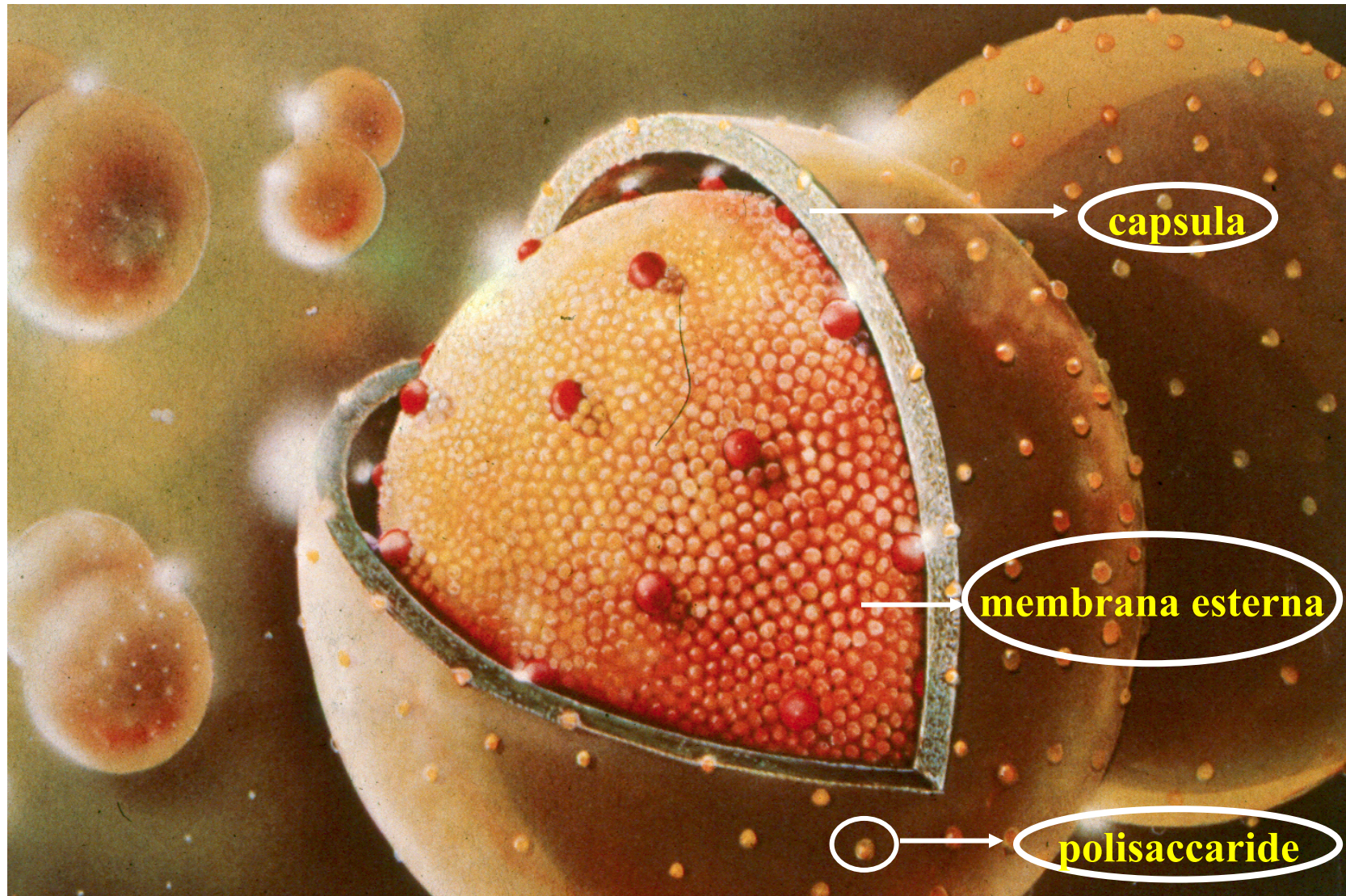
Per ovviare a questi inconvenienti sono stati preparati vaccini “split” costituiti da virus frammentati, ma senza purificazione degli antigeni protettivi, che risultano meno reattogeni e sufficientemente immunogeni.

VACCINI COSTITUITI DA ANTIGENI PURIFICATI

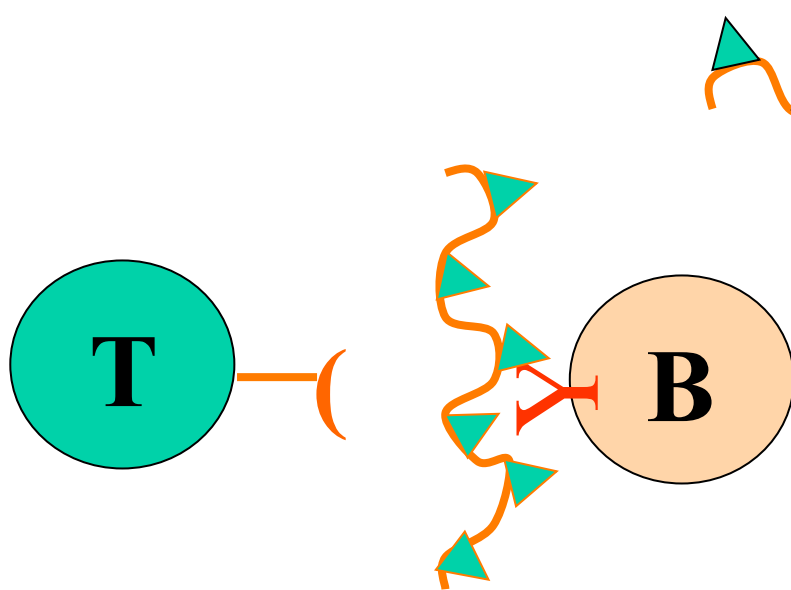
Hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni; la loro produzione richiede raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali. Nel caso degli antigeni polisaccaridici batterici, occorre superare la *Timo – indipendenza* di questi antigeni coniugandoli con molecole *carrier*.

VACCINI IN USO: *Meningococco, Hib, Pneumococco.*

Struttura di un batterio capsulato



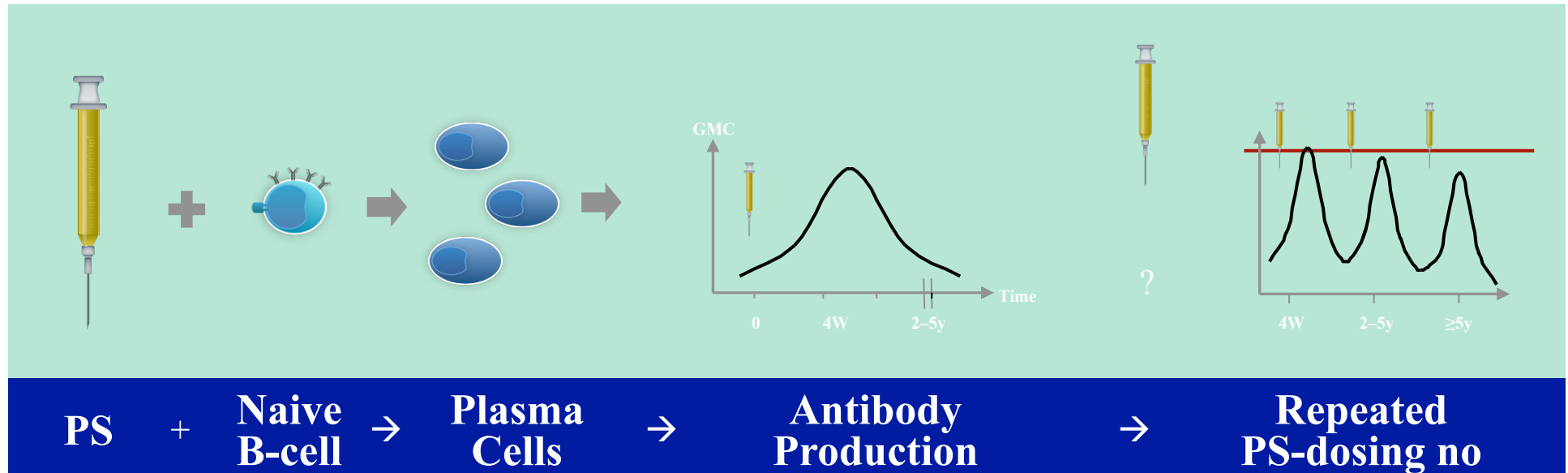
Antigeni polisaccaridici (T-indipendenti)



- assenza di T e B di memoria
- le PC producono anticorpi IgM a bassa affinità
- una buona risposta anticorpale inizia solo dopo i 2 anni di età

vaccini polisaccaridici contro pneumococco, meningococco, Hib

Immune response to polysaccharide vaccines in Adults



- Plasma cells
- live 2-4 y only
- Cannot be boosted

Short life span
of Plasma cells
may be cause of
hyporesponsiveness

Vaccini polisaccaridici: limiti e conseguenze cliniche

Non efficaci nei bambini sotto i due anni

- Non utilizzabili per vaccinazioni pediatriche

Non inducono memoria immunologica

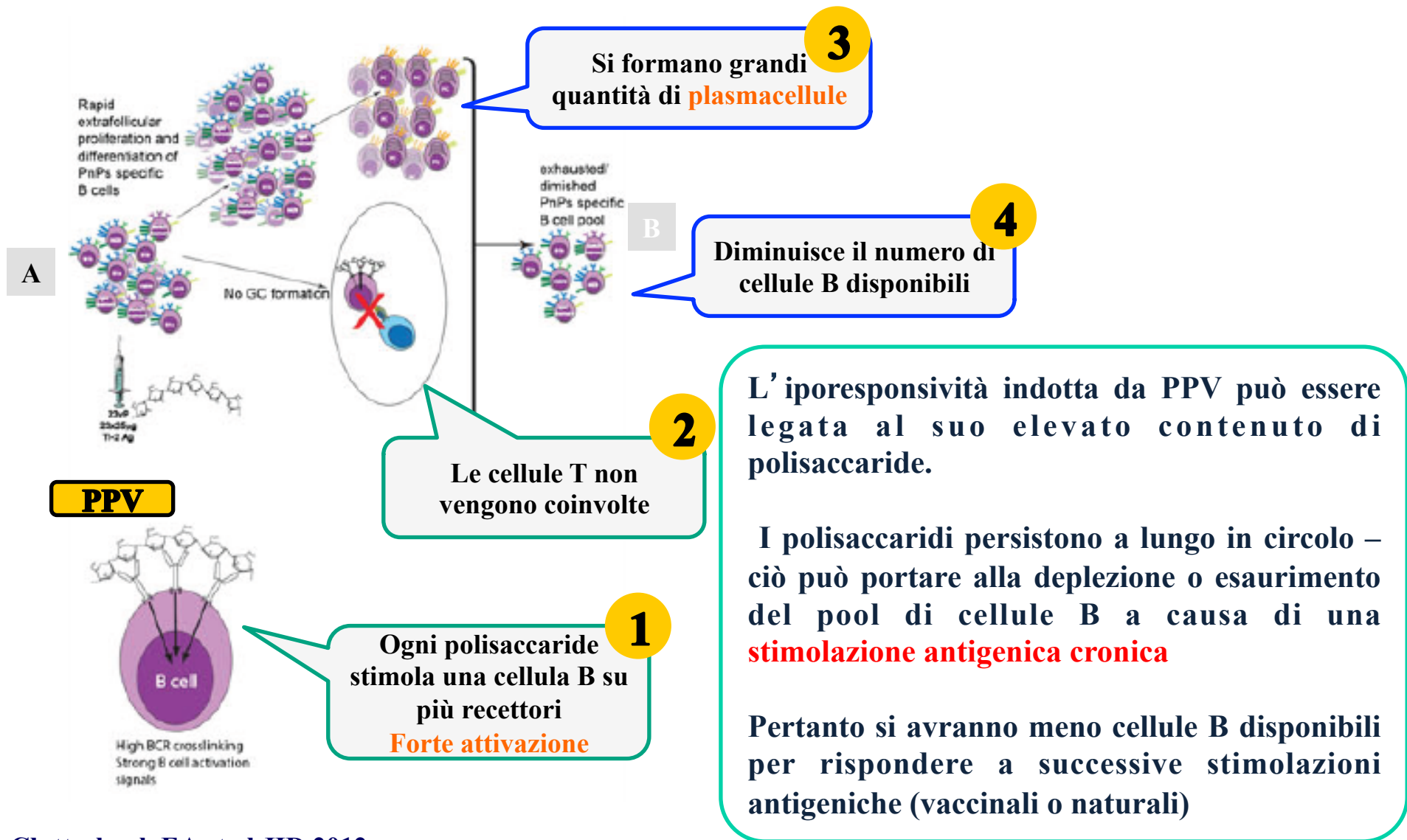
- Dosi successive di vaccino non hanno effetto booster: non stimolano una risposta immunitaria sufficiente a mantenere un adeguato livello di protezione
- Inducono iporesponsività: la risposta immunitaria a dosi successive di vaccino è inferiore rispetto alla risposta primaria

Non riducono lo stato di portatore

- Solo gli individui vaccinati risultano protetti: non riducendosi il numero di portatori non si instaura il fenomeno di "protezione comunitaria"

Iporesponsività

Effetto di **PPV** sulle cellule B



I vaccini coniugati

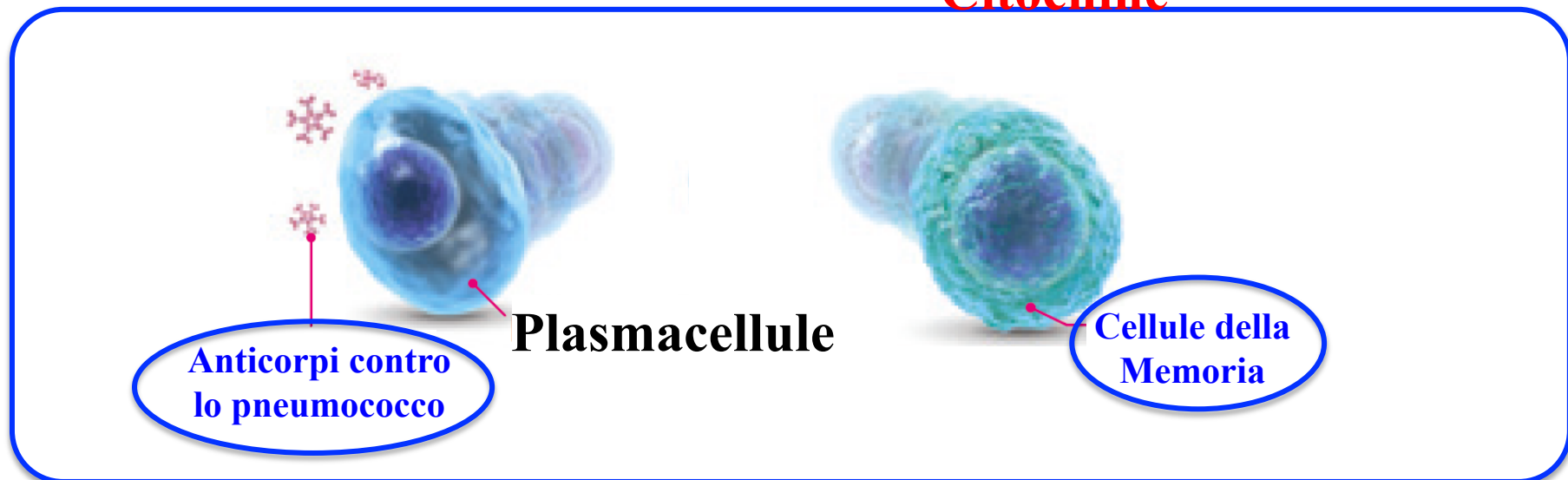
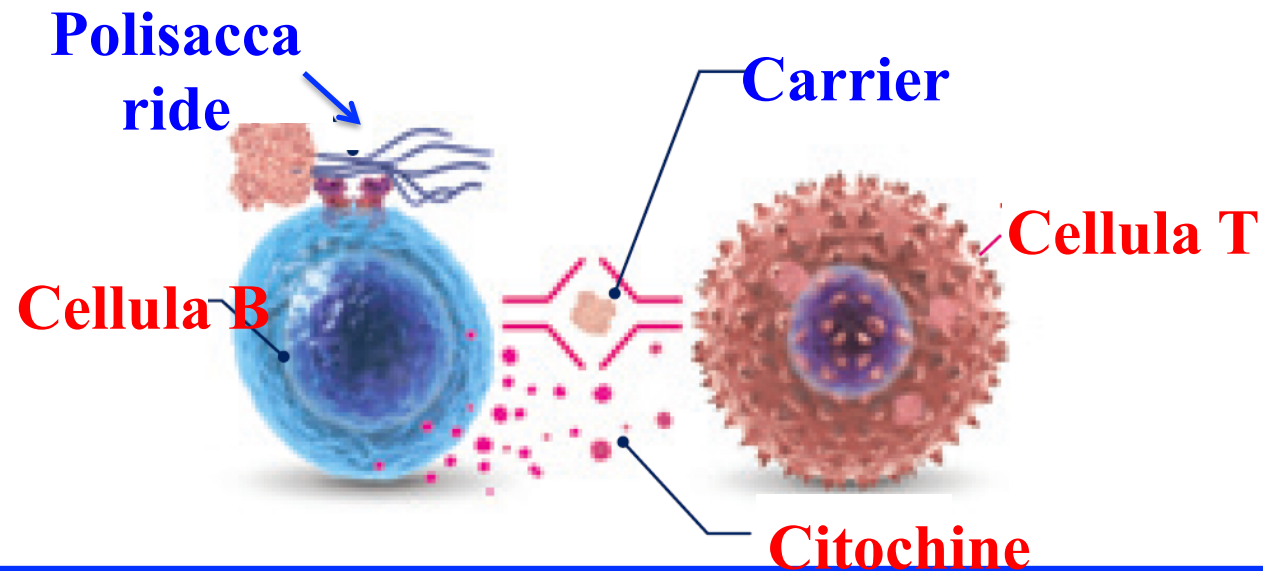
La coniugazione di un polisaccaride a una proteina *carrier* trasforma la risposta immunitaria in una risposta T-dipendente, che ha il vantaggio di generare :

- anticorpi ad alta affinità
- memoria immunologica
- responsività a eventuali dosi di richiamo

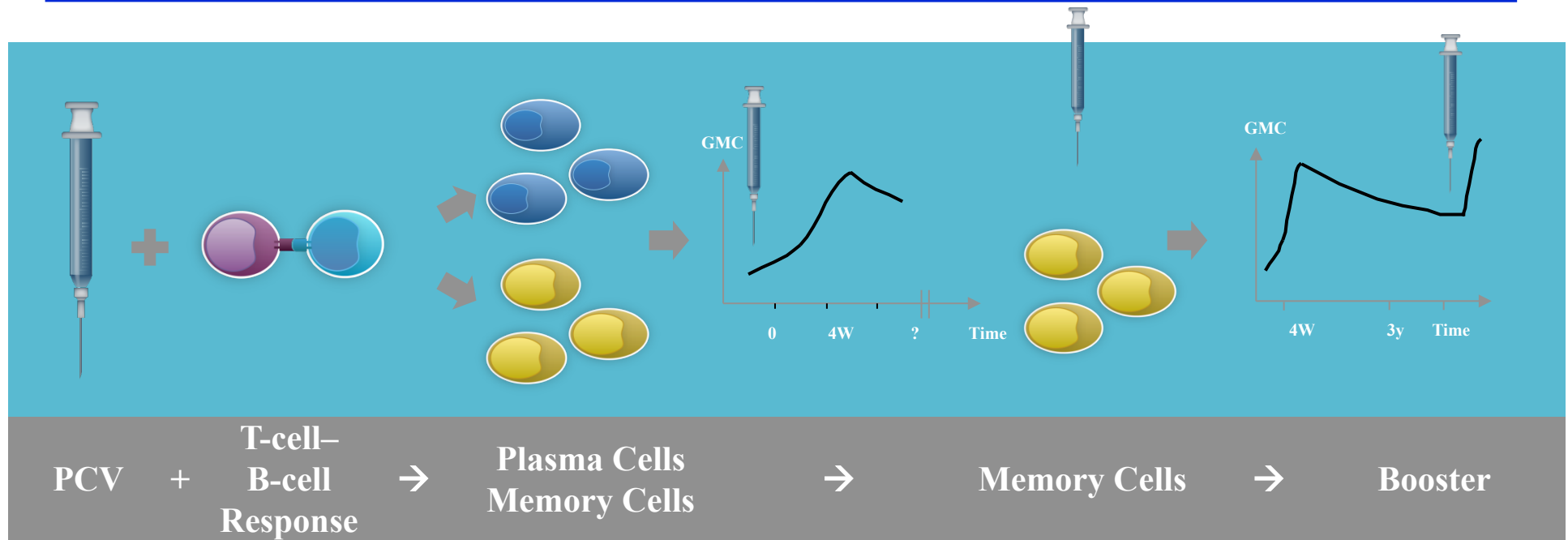


I vaccini coniugati

Produzione di anticorpi & cellule di memoria

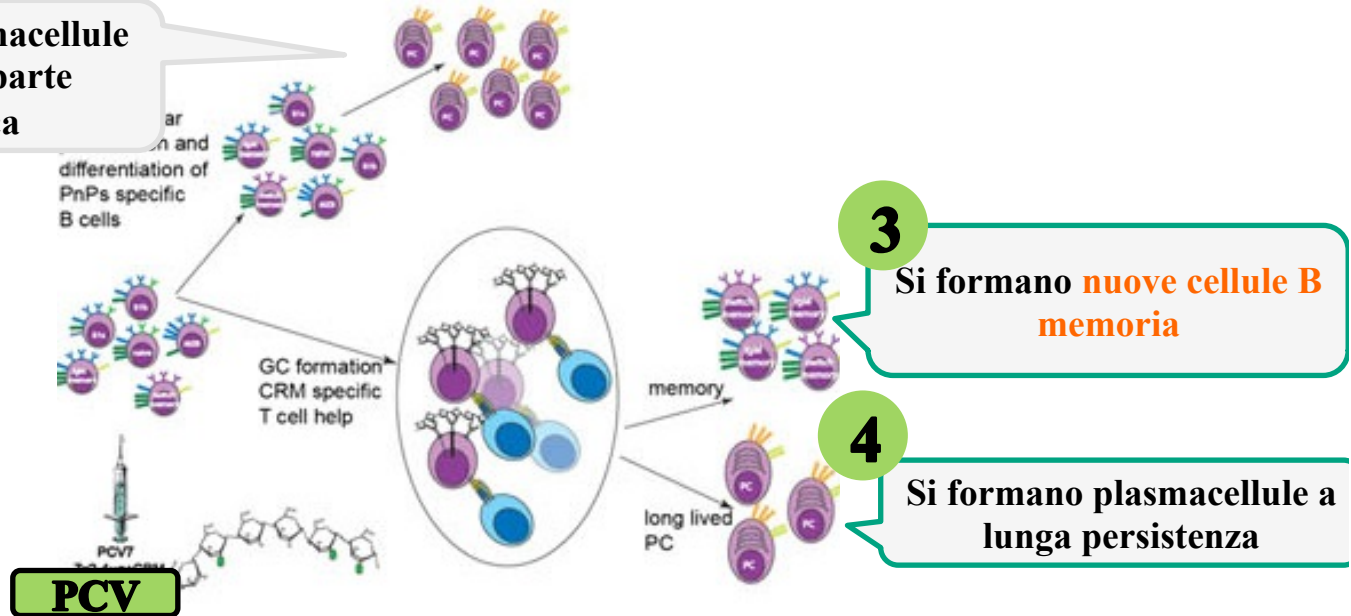


Immune response to conjugates vaccine



Effetto di **PCV** sulle cellule B

Formazione di plasmacellule dovuta alla sola parte polisaccaridica

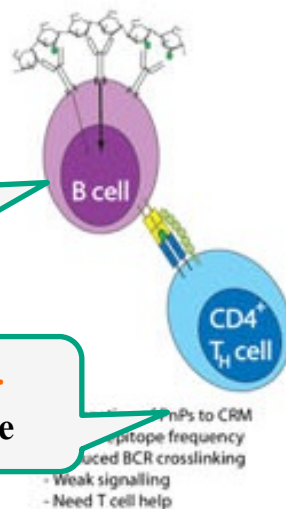


1

I polisaccaridi coniugati hanno **epitopi meno ripetuti**
Stimolazione meno forte

2

Accorrono le **cellule T** per consentire la proliferazione



La formazione di nuove cellule B di memoria con PCV può superare l'iporesponsività espandendo il pool di cellule B disponibili per rispondere a stimolazioni future

VACCINI COSTITUITI DA ANATOSSINE O TOSSOIDI

Vengono utilizzati per combattere patologie sostenute da germi produttori di tossine (*Cl. tetani*, *Cl. diphtheriae* ...).

ANATOSSINA: tossina trattata con **formolo** ottenendo in tal modo un prodotto antigenicamente integro ma privo di tossicità e stabile.

I vaccini così ottenuti sono chiamati **anatossine o tossoidi** e vengono inoculati allo stato fluido o adsorbiti su idrossido o fosfato di alluminio per aumentarne l'immunogenicità

VACCINI OTTENUTI CON TECNICHE DI INGEGNERIA GENETICA

La tecnica del DNA ricombinante è stata utilizzata (una volta individuati i determinanti genetici degli antigeni protettivi di virus, batteri e protozoi) per clonare e produrre una grande quantità di un determinato Ag in un sistema ospite di facile moltiplicazione (**Vaccino HBV**).

Un'altra categoria di vaccini è quella dei microrganismi **“chimerici”** costituiti da virus e batteri attenuati manipolati geneticamente inserendo nel loro DNA i geni che codificano la produzione degli antigeni protettivi propri di altri patogeni

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La via di somministrazione viene scelta per ogni tipo di vaccino in modo da ottimizzare la risposta immunologica e può essere:

- ❖ Orale
- ❖ Parenterale
- ❖ Intradermica
- ❖ Sottocutanea
- ❖ Intramuscolare

Alcune vaccinazioni prevedono la somministrazione di una dose unica, altre prevedono più dosi “*di rinforzo*” o “*di richiamo*”

Il sistema immunitario è capace di riconoscere e di reagire contemporaneamente a diversi antigeni, quindi è possibile somministrare più vaccini combinati assieme.

Vaccinazione: consolidare i risultati guardando a nuove frontiere

Numero di antigeni contenuti nei vaccini negli ultimi 100 anni

	1900	1960	1980	2000	
Vaiolo	~200	Vaiolo	~200	Difterite	1
Totale	~200	Difterite	1	Tetano	1
		Tetano	1	Pertosse cellulare	~3000
				Pertosse acellulare	~2-5
		Pertosse cellulare	~3000	Polio	15
		Polio	15	Morbillo	10
		Totale	~3217	Parotite	9
				Rosolia	5
				Totale	~3041
				Hib	2
				Varicella	69
				Pneumococco	8
				Epatite B	1
				Totale	~125

IMMUNOGENICITA'

**Efficacia
immunizzante**



Valutata in rapporto alla
risposta anticorpale, stimolata
negli animali da esperimento e
nell'uomo

REATTOGENICITA'

Alcuni vaccini possono provocare reazioni locali al punto di inoculazione o reazioni generali, attribuibili a componenti irritanti o allergizzanti.

REAZIONI LOCALI

- Gonfiore
- Arrossamento
- Dolore

REAZIONI SISTEMICHE

- Febbre
- ecc.

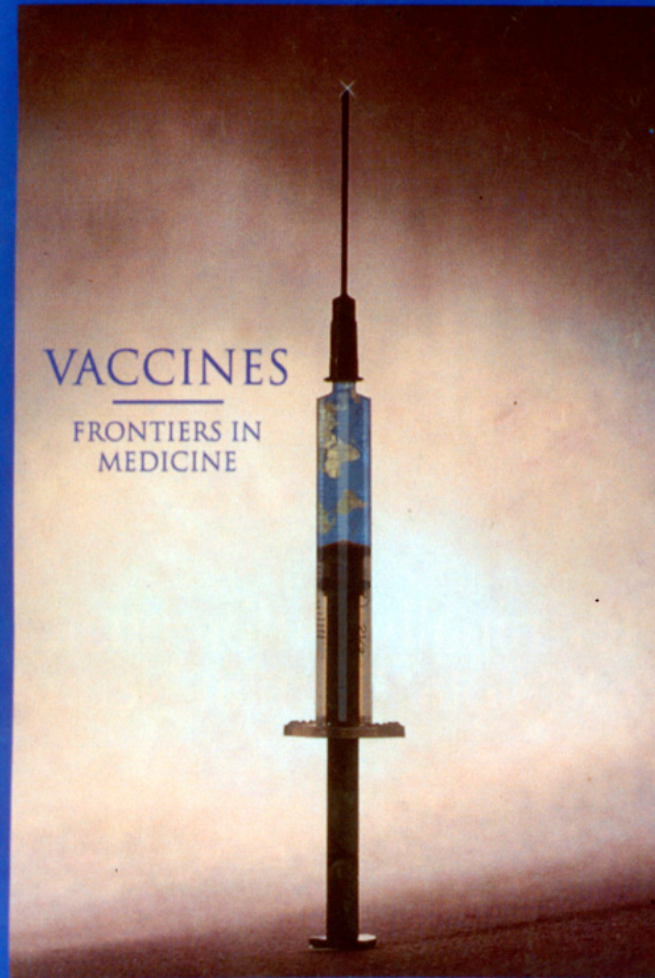
REAZIONI ALLERGICHE

Possono essere causate da residui di proteine estranee, antibiotici o sostanze stabilizzanti

SCIENCE

2 SEPTEMBER 1994
VOL. 265 • PAGES 1333-1496

\$6.00



I vaccini vengono somministrati per via parenterale.

In futuro saranno disponibili altre vie di somministrazione: orale, mucosale, ecc.

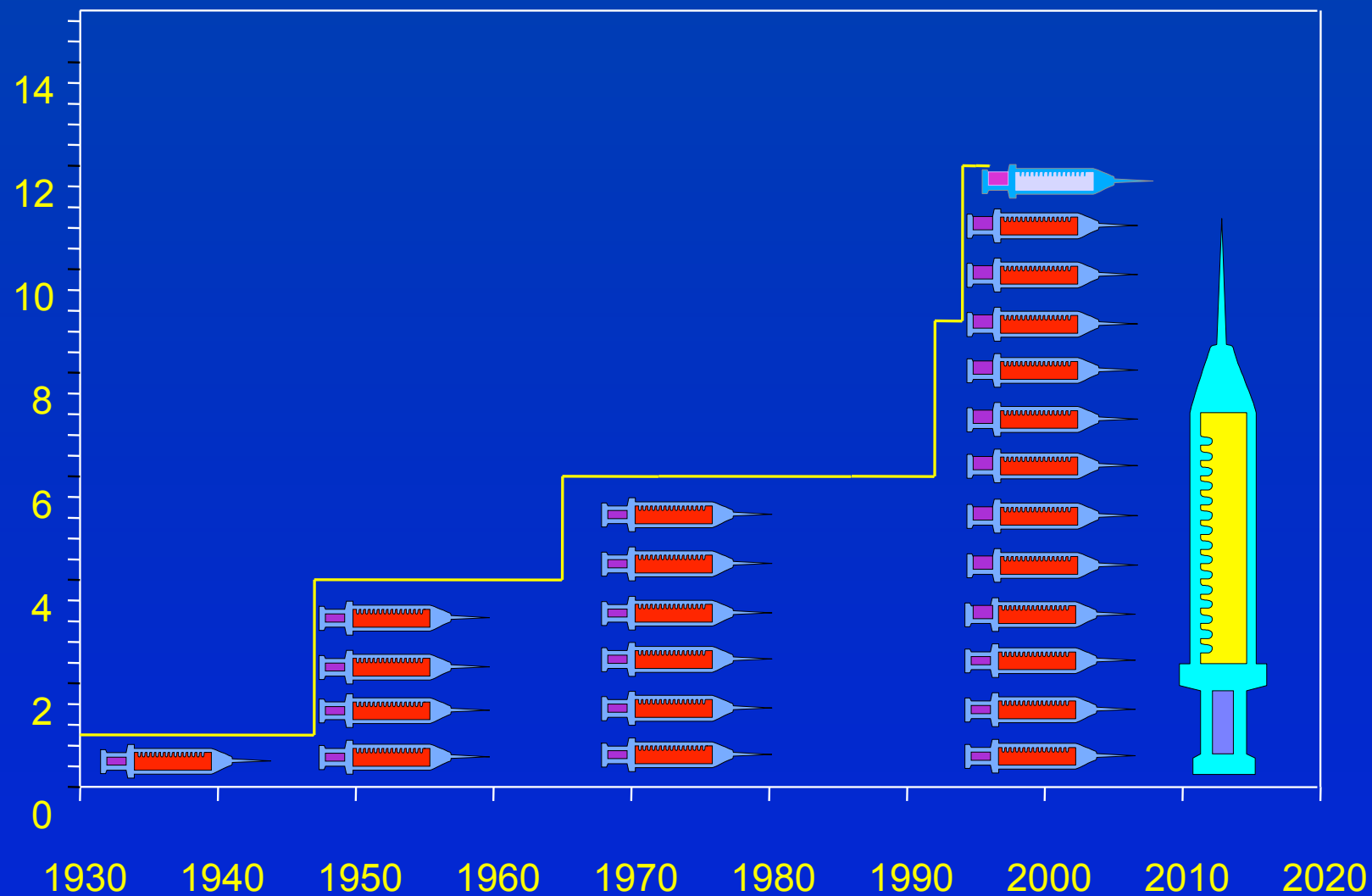
Calendario vaccinale

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV						
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)	
MPRV								MPRV			MPRV					(6)	
MPR								oppure MPR + V			oppure MPR + V					(5)	
Varicella																	
Meningococco C								Men C ^s				Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B									
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															
Epatite A																(11)	

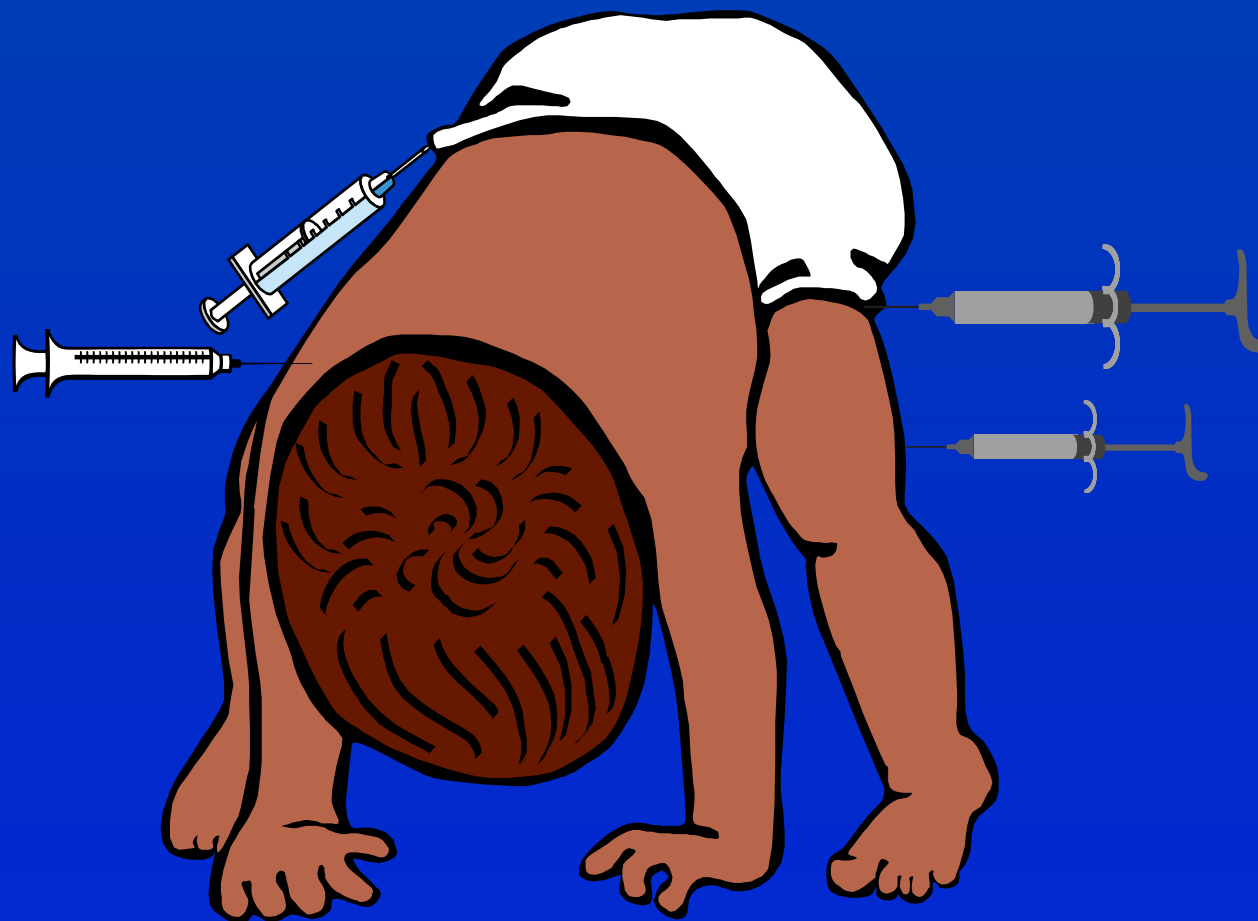
	<u>Cosomministrare nella stessa seduta</u>
	<u>Somministrare in seduta separata</u>
	<u>Vaccini per categorie a rischio</u>

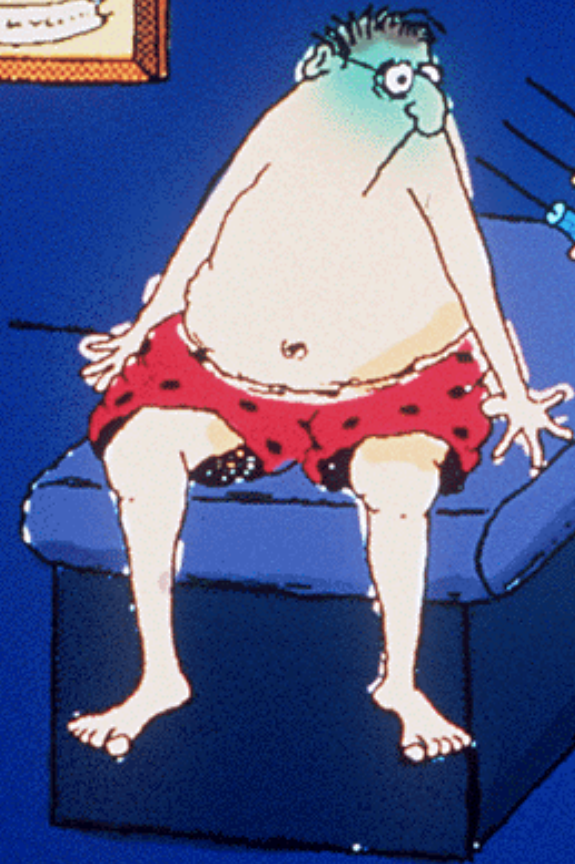
**I vaccini combinati come strumento fondamentale
per il raggiungimento degli obiettivi del nuovo
PNPV**

Iniezioni di vaccino nei primi due anni di vita 1930-2003



**I bambini non sono dei cuscini
puntaspilli !!!**





Mr. Peedy

La crescente disponibilità di vaccini per la prevenzione di più malattie infettive può essere affrontata mediante:

- aumento del numero di iniezioni ad ogni visita**
- aumento del numero delle sedute vaccinali**
- sviluppo di vaccini per via orale o intranasale**
- aumento dell'immunogenicità dei vaccini (minor n° dosi)**
- impiego di vaccini combinati**

I vantaggi dei vaccini combinati

- **Maggiore accettazione da parte di bambini, genitori e medici**
- **Procurano meno dolore e meno stress**
- **Sono di più semplice somministrazione e riducono i costi logistici**
- **Aumentano la 'compliance' e l'accettazione di nuove immunizzazioni**
- **Più malattie infettive possono essere controllate o eliminate, con miglioramento della salute pubblica**

Categorie di vaccini combinati

- **Vaccini Multipatologia:**

Combinazione di singoli vaccini per differenti malattie

- **Vaccini Multivalenti:**

Combinazioni di diversi sierotipi/ sierogruppi dello stesso patogeno virale o batterico

Vaccini combinati *Multipatologia*

- **Produzione basata su componenti sviluppati e licenziati individualmente**
- **I singoli componenti sono mescolati**
 - **Durante il processo produttivo (unica siringa)**
 - **Prima della somministrazione
(miscela dei componenti in una fiala)**
 - **Al momento della somministrazione
(siringa a due camere)**

Vaccini combinati *Multivalenti*

- **Lo sviluppo parte come tale fin dall'inizio (piuttosto che dallo sviluppo e approvazione di ogni valenza separatamente)**
- **I componenti individuali sono sempre già mescolati durante il processo di produzione**

Esempi di vaccini combinati

Combinazioni tradizionali

Nuove combinazioni

Combinazioni *Multipatologia*

- basate su DTPw
- MPR

- basate su DTPa
- MPR / V
- EpB / Hib
- EpA / EpB
- EpA / S.typhi

Combinazioni *Multivalenti*

- *S. pneumoniae*
(23 polisaccaridi)
- *N. meningitidis*
(4 polisaccaridi)
- Influenza
- Polio (OPV / IPV)

- *S. pneumoniae*
coniugati
- *N. meningitidis*
coniugati
- Rotavirus

Le 4 domande fondamentali sui vaccini combinati

- 1) Esiste evidenza di interferenza sulla risposta immune verso qualcuna delle componenti del vaccino?**
- 2) I vaccini combinati determinano effetti protettivi equivalenti a quelli dei singoli componenti somministrati simultaneamente o in tempi diversi?**
- 3) Le componenti del vaccino mostrano interazioni, positive o negative, per quanto concerne la frequenza e la gravità delle reazioni avverse nell'ospite?**
- 4) Vi sono differenze tra i vaccini combinati disponibili?**

Problemi da risolvere nello sviluppo dei vaccini combinati

- **Farmaceutici**
- **Immunologici**
- **Clinici**
- **Regolatori**
- **Produttivi**
- **di Sanità Pubblica**

Interazioni potenzialmente sfavorevoli tra componenti dei vaccini



Possibili conseguenze:

- Ridotta immunogenicità
- Aumentata reattogenicità
- Accorciamento del tempo di stoccaggio
- Produzione complessa

Necessità di test preliminari e saggi specifici per valutare compatibilità e stabilità dei diversi antigeni

Problemi connessi con la preparazione e impiego dei vaccini combinati

Tecnico-farmaceutici

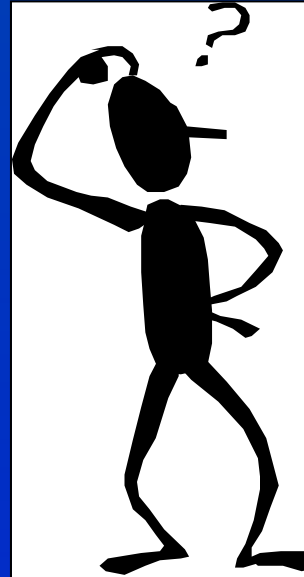
Immunologici

Clinici

Regolatori

Di produzione

Di Sanità Pubblica



Possibili conseguenze negative

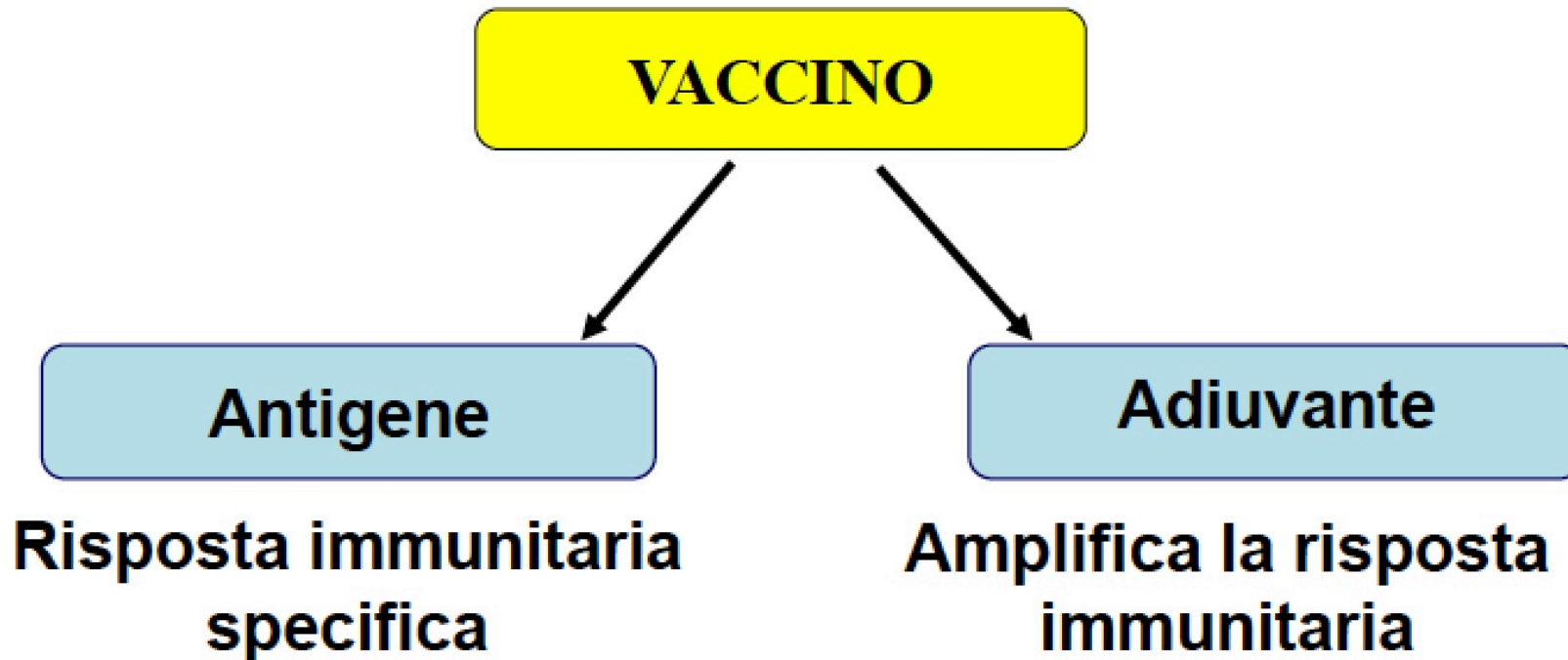
Aumentata reattogenicità

Ridotta immunogenicità

Diminuita conservabilità del composto

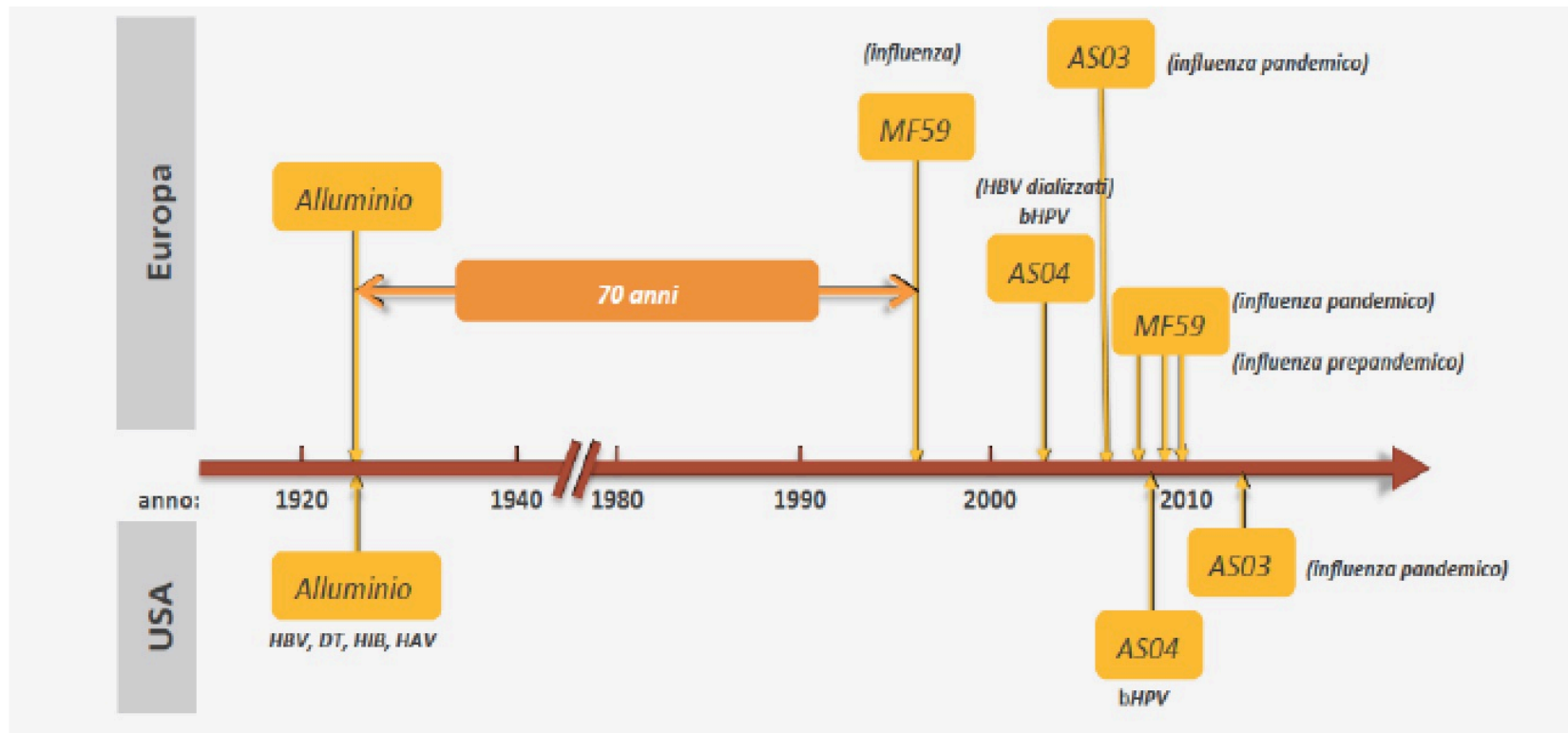
Gli adiuvanti

I vaccini sono sviluppati sulla base di un'attenta selezione di antigeni



Gli ADIUVANTI sono sostanze che aumentano l'immunogenicità degli antigeni attraverso l'attivazione e/o il prolungamento dell'effetto stimolante.

Sviluppo degli adiuvanti



Perché abbiamo bisogno degli adiuvanti ?

In alcuni casi gli antigeni contenuti nel vaccino non stimolano sufficientemente la risposta immunitaria

L'aggiunta di sostanze adiuvanti selezionate potenzia e dirige la risposta immunitaria

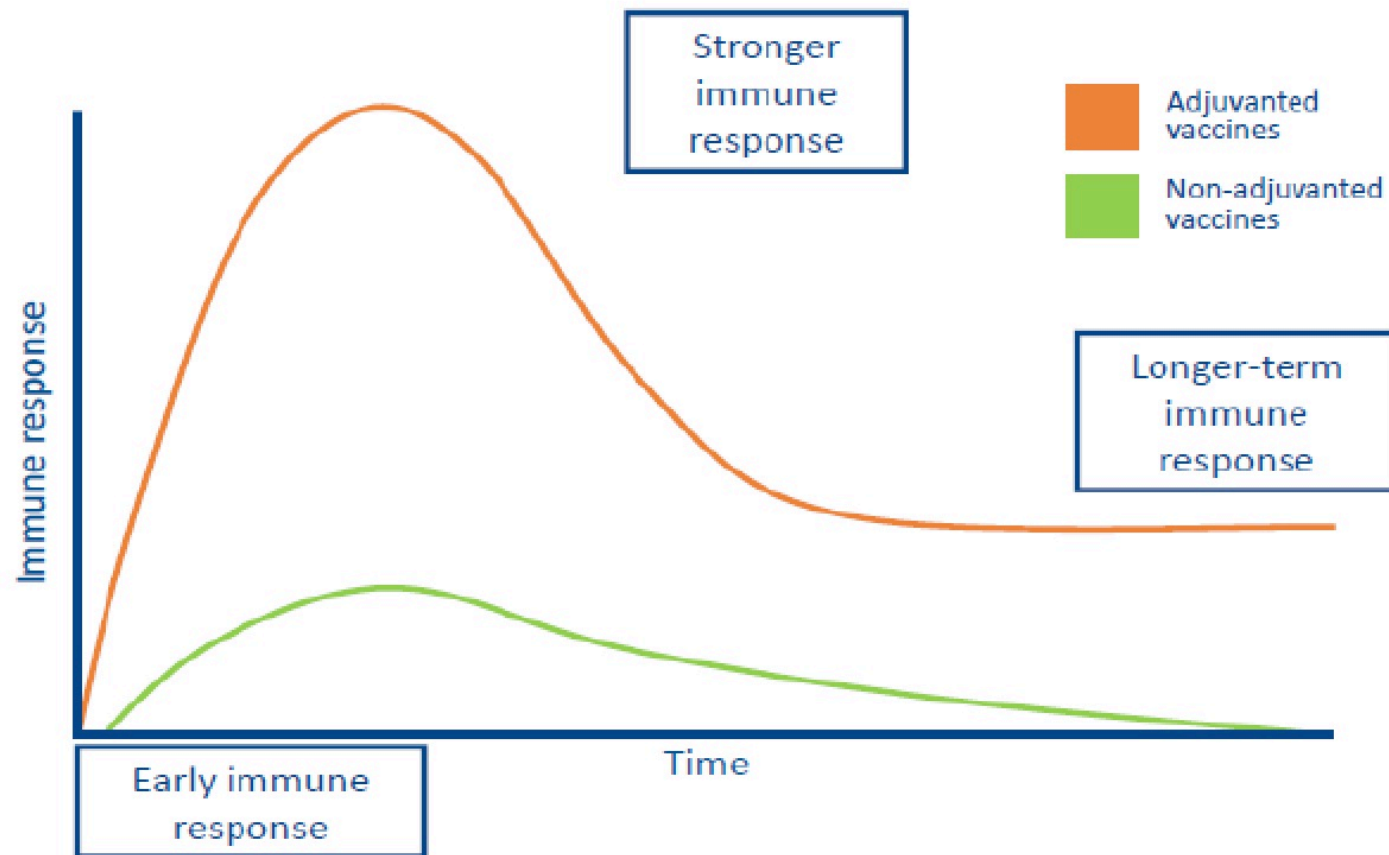
Quali sono state le ragioni che hanno incentivato la ricerca per lo sviluppo di vaccini adiuvati?

- 1. Potenziare la risposta immunitaria in soggetti in cui l'efficienza dell'immunità cellulo-mediata e umorale è ridotta (immunocompromessi, anziani)**
- 1. Disporre di vaccini potenziati per soggetti a rischio come individui con patologie croniche**
- 1. Migliorare l'immunogenicità di antigeni altamente purificati o ricombinanti**
- 1. Potenziare l'azione dell'antigene per consentire una migliore stimolazione a livello mucosale**

- 5. Ottenere vaccini in grado di innescare cross-reattività verso un ampio spettro di ceppi simili a quelli contenuti nel preparato vaccinale**
- 6. Ridurre la quantità di antigene per dose e il numero di dosi**

1. O'Hagan DT & Valiente NM. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:727–735
2. Reed S. *Trends Immunol* 2009;30:23–32
3. Garçon N et al. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:723–739

I vantaggi dei vaccini adiuvati



I principali vaccini adiuvati

- **VACCINO INFLUENZALE STAGIONALE**
- **VACCINO INFLUENZALE PANDEMICO**
- **VACCINI HPV**

L'importanza dell'adiuvante nei vaccini antinfluenzali (cenni storici)

- **Adiuvanti intrinseci (tossine e endotossine)**
- **1920 idrossido di alluminio**
- **1937 adiuvante di Freund (emulsione acqua in olio)**

Lo sviluppo nel tempo di vaccini influenzali adiuvati: verso modelli

“su misura”

Selezione
dell'adiuvante



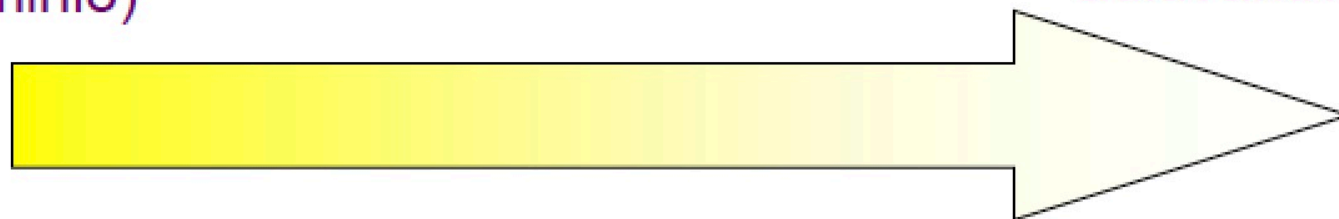
Adiuvanti
classici
(sali di
alluminio)



Mono adiuvanti
(MF59, virosoma,
liposoma)



Combinazione di
adiuvanti
(sistemi
adiuvanti AS03)



La ricerca continua con l'obiettivo di
selezionare adiuvanti per potenziare/modulare
e indirizzare sempre meglio la risposta
immunitaria

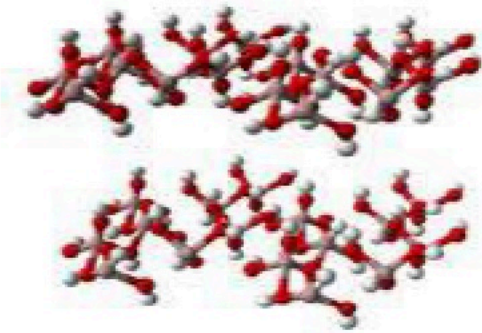
Vaccino influenzale

Sono principalmente utilizzati

- **SALI DI ALLUMINIO**
- **MF59®**
- **AS03®**

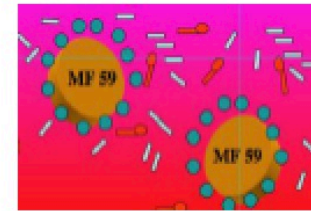
Come agiscono gli adiuvanti:

Idrossido di Alluminio



**Idrossido di alluminio -> effetto deposito,
prolungata stimolazione antigenica, stimolazione
prevalente dei linfociti T, Th2**

MF59



Emulsione olio in acqua.

La base dell'adiuvante MF59 è lo squalene, un olio "tripenoide idrocarbonico" (C₃₀H₅₀) prodotto anche dalle piante e presente in molti cibi.

Lo squalene commerciale è prodotto dal fegato di "spinydogfish", la più abbondante specie di squalo.

Lo squalene utilizzato in MF59 è lo stesso di quello utilizzato nell'industria cosmetica, ma in quantità molto inferiore.

Come agisce MF59

Indirizza meglio l'antigene verso le cellule presentanti l'antigene, accelera la produzione dei linfociti T helper

Meccanismo d'azione dell'MF59

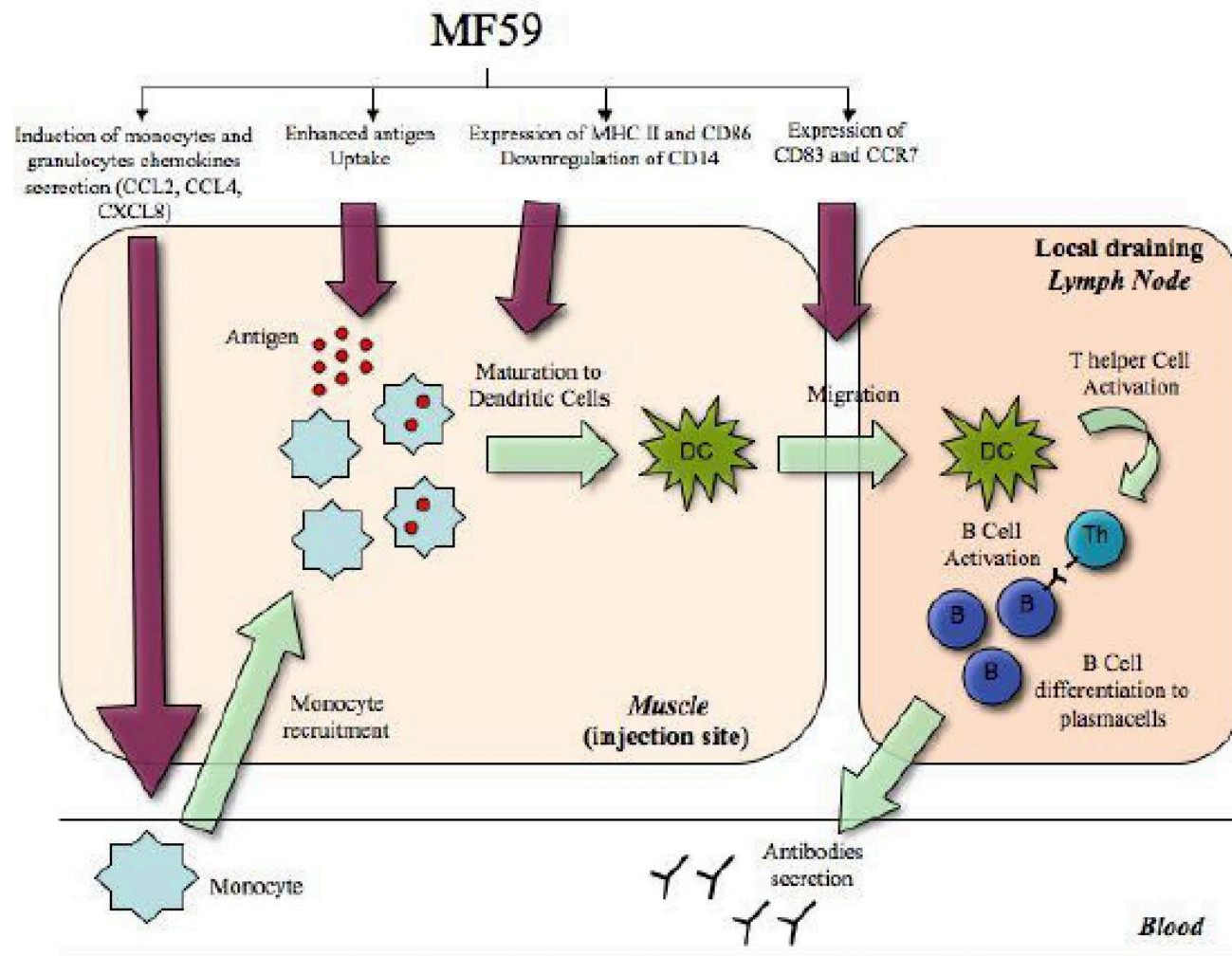


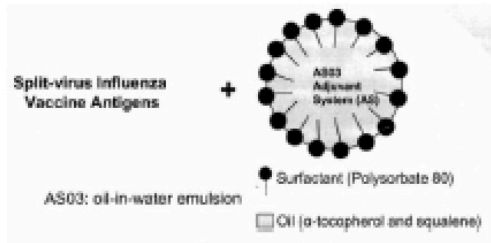
Figure 1. Mechanism of action of the MF59 adjuvant on the immune system

From: Durando P, Icardi G, Ansaldi F, 2009

O'Hagan, 2007
 Mosca et al., PNAS 2008
 Seubert et al., Vaccine 2008

Vaccino influenzale adiuvato con MF59 Sintesi

- Determina una più intensa produzione di anticorpi in soggetti sani, immunocompromessi e con patologie croniche, rispetto al vaccino influenzale non adiuvato;
- Gli anticorpi indotti dal vaccino adiuvato con MF59 rispetto a quello non adiuvato mostrano di durare di più nel tempo e, garantiscono una migliore difesa per tutta la stagione influenzale;
- Il vaccino adiuvato con MF-59 mostra di indurre anticorpi anche verso strain influenzali variati (cross-protection);
- Recenti studi mostrano un più rapido ed intenso reclutamento dei linfociti CD4 in soggetti immunocompromessi;
- Può indurre maggiori reazioni collaterali lievi e locali rispetto al vaccino non adiuvato.



AS03®

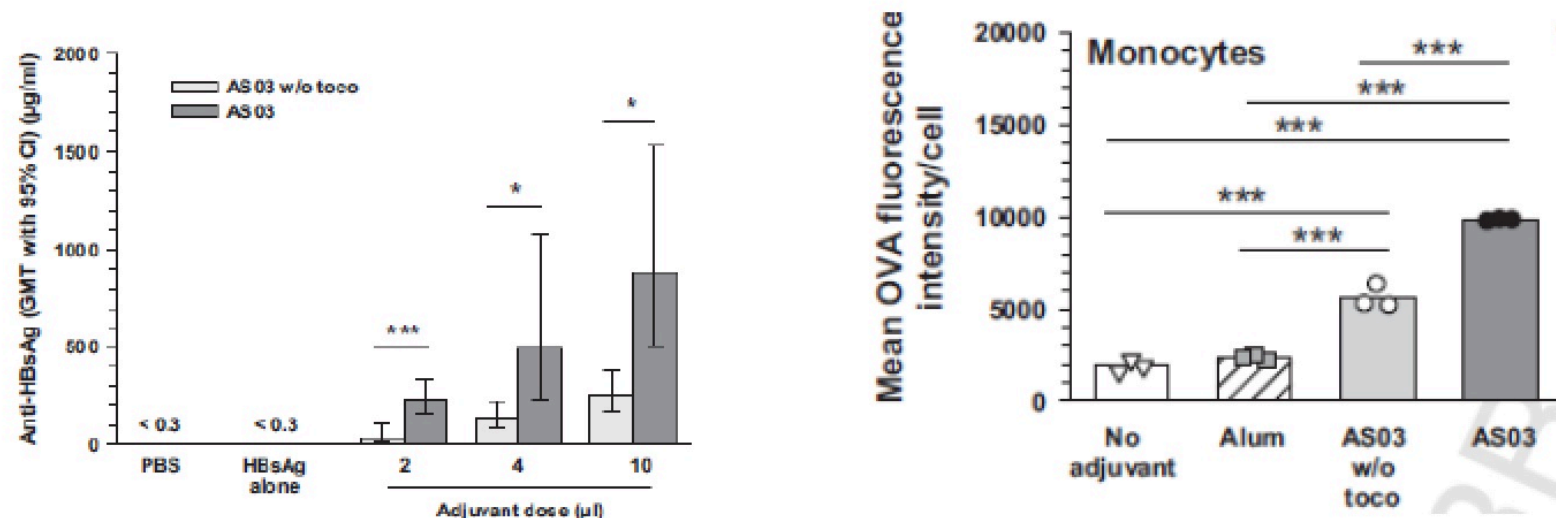
Emulsione olio in acqua: Squalene + α -tocopherol + Polysorbate 80

Come agisce AS03

Combina l'azione adiuvante dello squalene con l'azione della vitamina E. La vitamina E stimola la proliferazione cellulare negli organi immunopoietici come la milza, incrementa il numero di plasmacellule produttrici di anticorpi e causa uno "shift" da IgM a IgG.

Adjuvant System AS03 containing α -tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity

Sandra Morel^{a,*}, Arnaud Didierlaurent^{a,1}, Patricia Bourguignon^a, Sophie Delhave^a, Benoît Baras^a

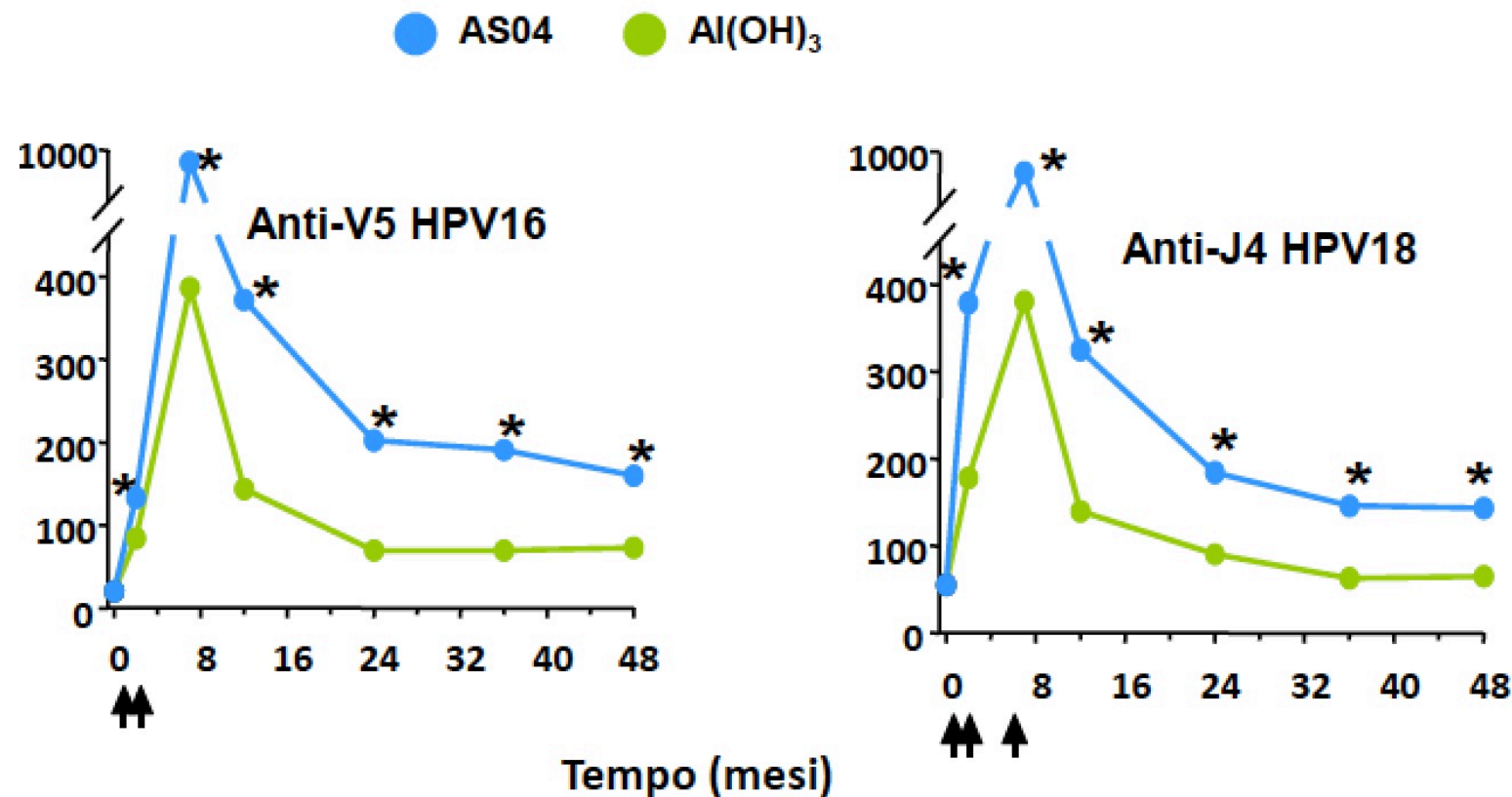


Questo studio dimostra che l'adiuvante AS03 è in grado di modulare la risposta innata e indurre una migliore immunità adattativa antigene specifica

AS04[®]

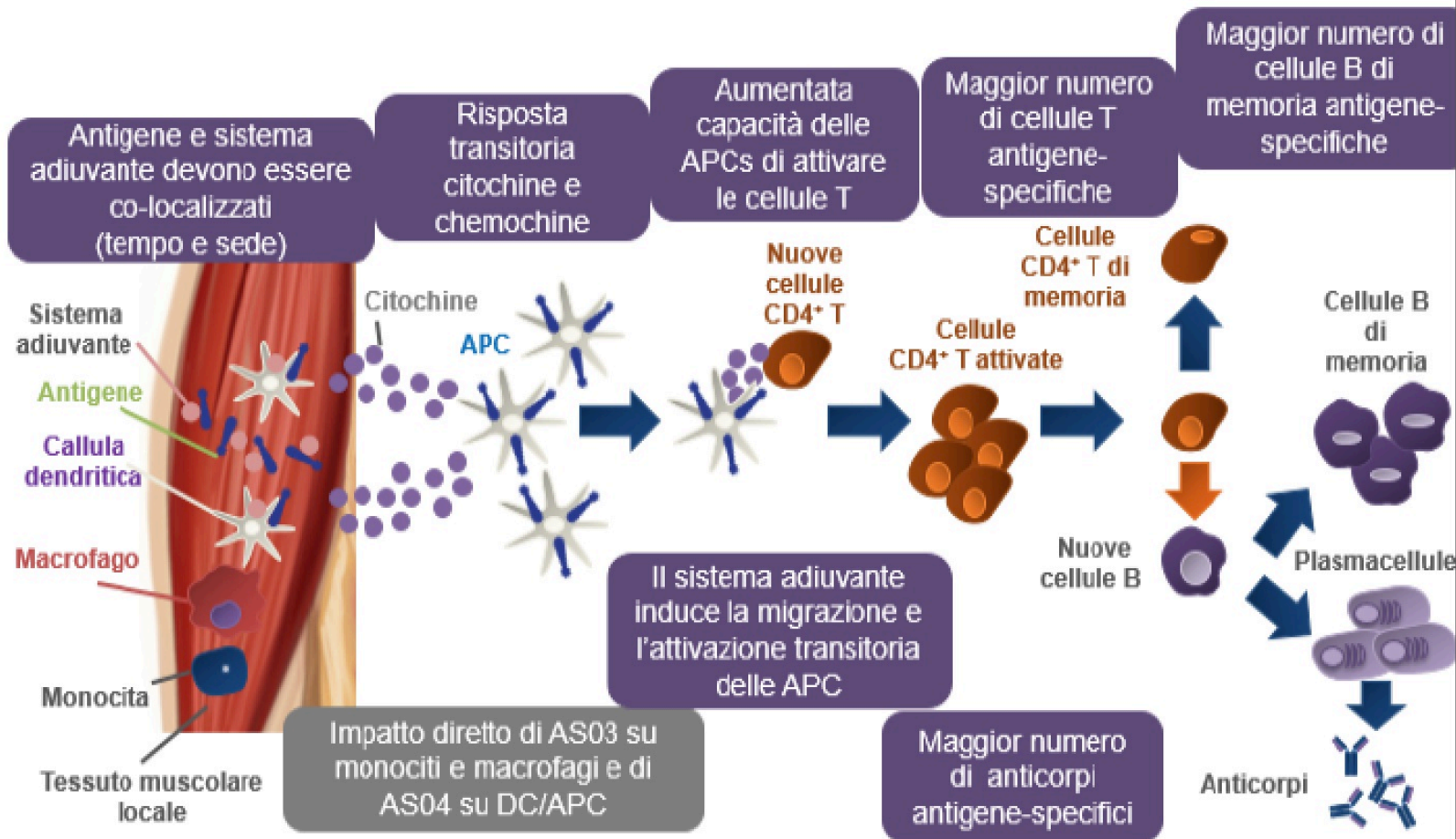
- Può essere definito un sistema adiuvante, costituito da sali di alluminio e dal monofosforil-lipide A (MPL), un lipopolisaccaride detossificato derivato dalla *Salmonella minnesota* capace di stimolare il Toll-Like Receptor 4 (TLR4) con effetto sulla maturazione delle APCs e con conseguente incremento della secrezione di citochine e polarizzazione della risposta verso un potenziamento sia dell'immunità umorale sia di quella cellulo mediata favorendo la maturazione dei linfociti T-helper versus TH1.
- AS04[®] è utilizzato nel vaccino anti-HPV bivalente.

Perchè utilizzare l'adiuvante?



Nell'immagine sono riportati i risultati di uno studio clinico controllato di fase 2 dove si può osservare che dopo 3 dosi i titoli degli anticorpi neutralizzanti del vaccino HPV adiuvato bivalente sono più elevati rispetto all'analogo senza l'adiuvante. Questi dati supportano la scelta di adiuvarne il vaccino.

Azioni specifiche delle formulazioni AS04-HPV e AS03-influenza sulle risposte immunitarie



DC, cellule dendritiche; APC, antigen-presenting cell; TLR, toll-like receptor

Adapted from Garçon et al. *Biodrugs* 2011;25:217–226, Morel et al. *Vaccine* 2011;29:2461–2473

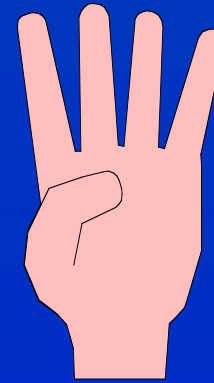
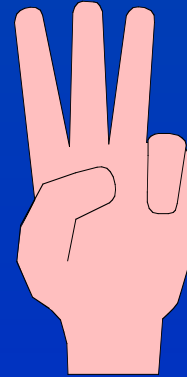
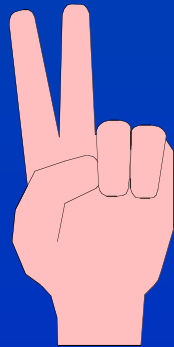
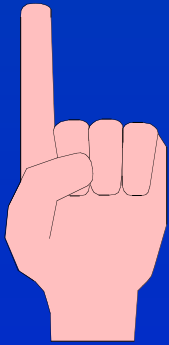
In futuro la vaccinologia si baserà sulla ricerca di nuovi antigeni con mezzi sempre più sofisticati e, pertanto sarà fondamentale sviluppare e testare nuovi adiuvanti o sistemi adiuvanti in grado di indirizzare e modulare la risposta innata e adattativa del sistema immunitario per ottenere il migliore profilo possibile di immunogenicità e sicurezza.

DOMANDE PRECLINICHE CHE RICHIEDONO UNA RISPOSTA PRIMA DI INIZIARE LO SVILUPPO CLINICO DI UN VACCINO

- Il potenziale vaccino e' sufficientemente tollerabile?
- Induce una risposta immune misurabile (umorale, cellulo mediata) nel modello animale?
- Induce protezione nel modello animale?



FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

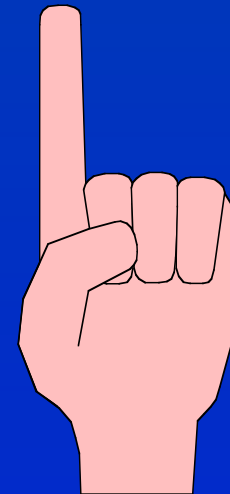


- **STUDI DI FASE I**
- **STUDI DI FASE II**
- **STUDI DI FASE III**
- **STUDI DI FASE IV**

FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

FASE I

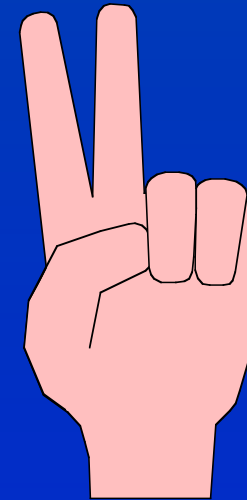
- Dimensioni
 - 10-50 soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
 - volontari adulti sani
- Obiettivi
 - reattogenicità locale e sistemica
 - immunogenicità



FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

FASE II

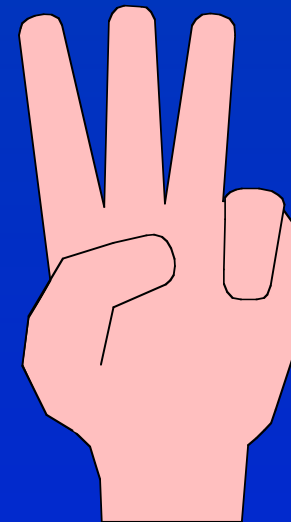
- Dimensioni
 - alcune centinaia di soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
 - popolazione target del vaccino
- Obiettivi
 - definizione della dose
 - schedula di immunizzazione
 - Vaccinazione primaria
 - Vaccinazione booster
 - definizione del profilo di tollerabilità
 - caratterizzazione della risposta immune (tipo, qualità, memoria etc)
 - confronto con vaccini registrati
 - interferenza tra I vari antigeni e con altri vaccini



FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

FASE III

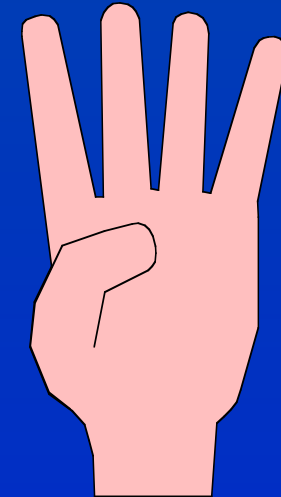
- Dimensioni
 - da alcune centinaia a numerose migliaia
- Caratteristiche dei Soggetti
 - popolazione target del vaccino
- Obiettivi
 - dimostrazione dell'efficacia clinica
 - consistenza clinica
 - studi “bridging” (se necessario)
 - conferma della tollerabilità



FASI DI SPERIMENTAZIONE CLINICA PER LO SVILUPPO DEI VACCINI

FASE IV

- Dimensioni
 - oltre 10.000 soggetti
- Caratteristiche dei Soggetti
 - popolazione target del vaccino (“popolazione aperta”)
- Obiettivi
 - valutazione degli eventi avversi non comuni ($> 1:1000$)
 - conferma dell'efficacia

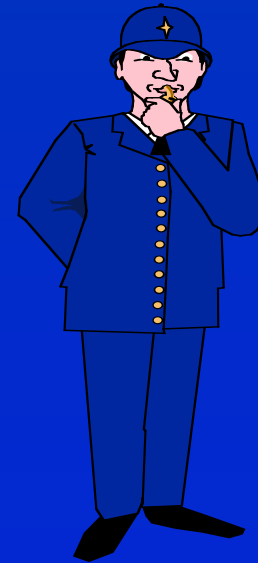
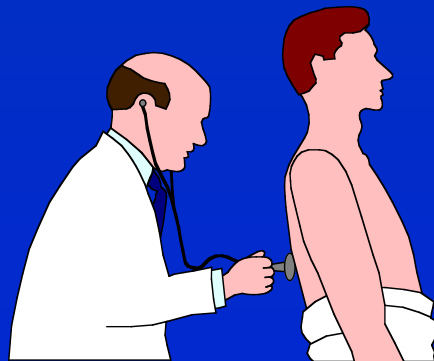


NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

Good Clinical Practices

Good Clinical Practice

E' uno standard internazionale in base al quale gli studi clinici sono progettati, condotti e registrati, in modo da garantire la tutela dei diritti e della sicurezza dei soggetti e l'attendibilità dei dati relativi allo studio



LINEE GUIDA

- Protezione dei soggetti:
 - Comitati Etici, Consenso Informato
- Responsabilità:
 - Sponsor, Monitor, Sperimentatore
- Raccolta ed elaborazione dei dati
- Aspetti statistici:
 - Disegno dello studio e Randomizzazione, Cieco, Analisi dei dati.
- Controlli di qualità

LINEE GUIDA

RESPONSABILITA'

```
graph TD; A[RESPONSABILITA'] --- B[SPONSOR]; A --- C[MONITOR]; A --- D[SPERIMENTATORE]
```

SPONSOR

MONITOR

SPERIMENTATORE