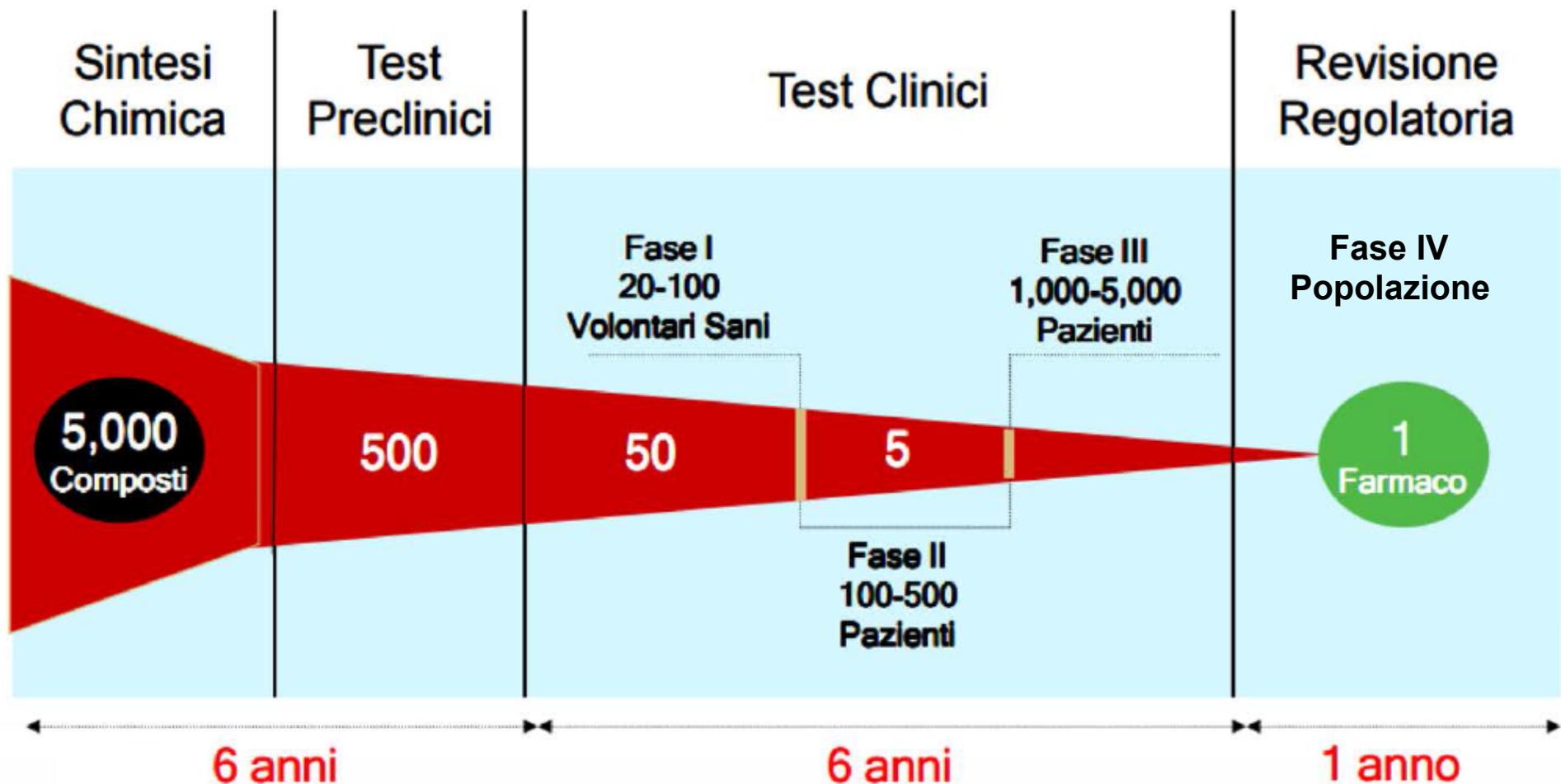


**Sviluppo e sperimentazione
dei vaccini:**

**dal laboratorio all'uomo
teoria e pratica**



Esempio di sviluppo di un Farmaco

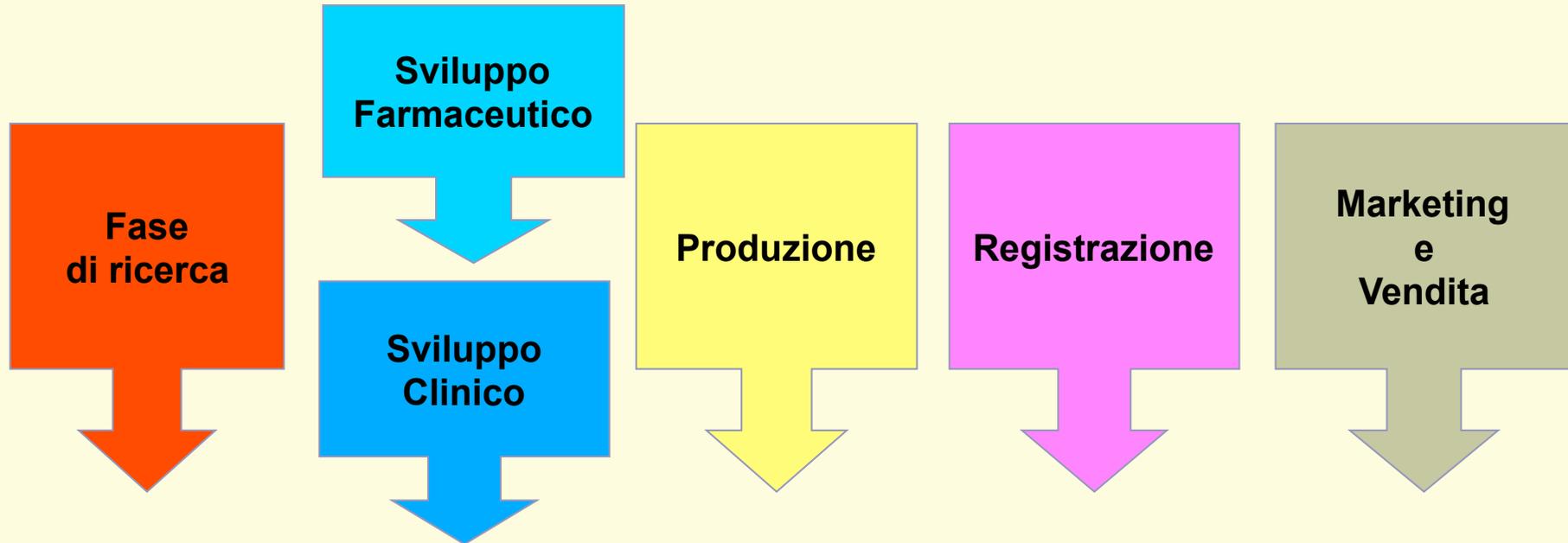




I vaccini, essendo farmaci a tutti gli effetti, seguono lo stesso iter di sviluppo di tutti gli altri farmaci.

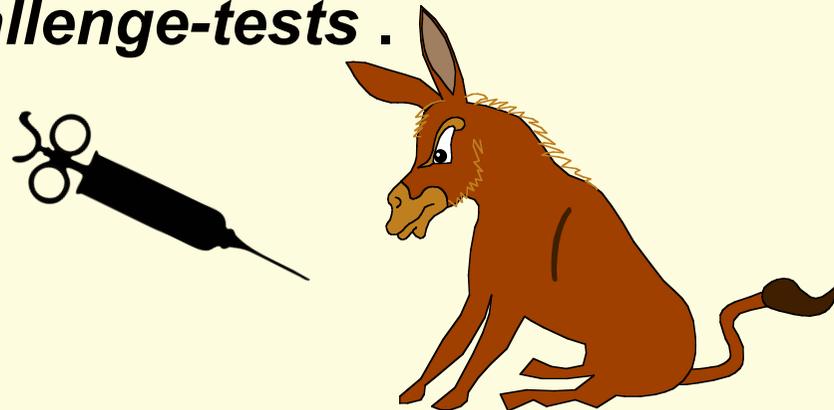


Stadi di sviluppo di un vaccino



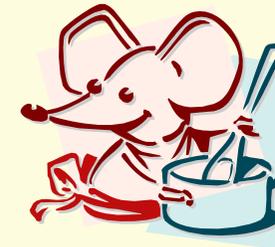
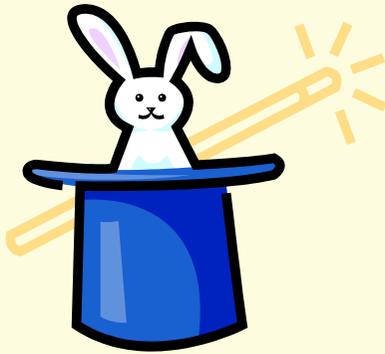
Selezione di Vaccini candidati alla Sperimentazione Clinica

- Il vaccino in studio deve soddisfare criteri di sicurezza (come per gli individui sani)
- La dimostrazione di sicurezza nel modello animale è un requisito
- L'immunogenicità nel modello animale dovrebbe essere valutata e, se necessario, dovrebbero essere sviluppati specifici *challenge-tests* .



Studi Pre-Clinici

- Organismi regolatori valutano i risultati negli studi animali prima che i vaccini siano testati sulle persone
- Studi sugli animali forniscono dati utili su:
 - Tossicità
 - Immunogenicità





Studi di Immunogenicità nei modelli animali

● Immunogenicità

- **Determinare se il vaccino è in grado di stimolare una risposta immune**
 - **Vedere se la risposta è anticorpo-mediata o cellulo-mediata**
 - **Identificare le classi di immunoglobuline coinvolte nella risposta anticorpale**
- 

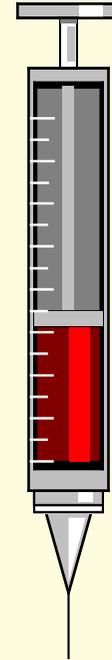
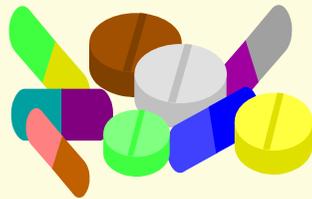


Studi di tossicità nei modelli animali

- **Studi di tossicità si concentrano sul benessere dell'animale dopo il vaccino. I modelli animali sono utili nella valutazione della potenziale tossicità del vaccino attraverso l'individuazione di:**
 - **Interazioni dannose tra vaccino e animale**
 - **Reazioni avverse nei principali organi dell'animale da esperimento**
 - **Anormalità nei parametri di laboratorio come in urine e sangue**
 - **Anormalità riproduttive e nello sviluppo causate da vaccini da somministrare a esemplari femmine in età fertile**
 - **Dose ripetuta di sicurezza**
- 

Selezione del vaccino candidato allo sviluppo clinico

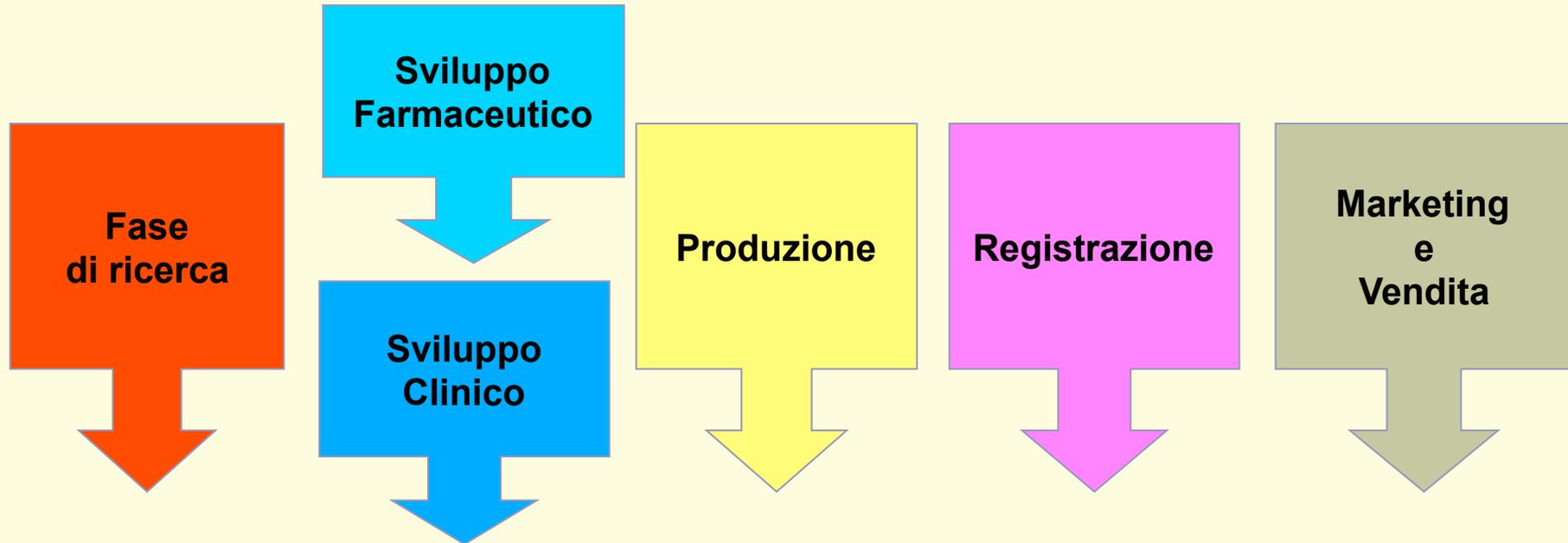
- All' inizio della fase I è preferibile avere una forma farmaceutica accettabile dal punto di vista della compliance





“That’s just great. I discover the vaccine against aging and all you can do is criticize.”

Stadi di sviluppo di un vaccino



Sviluppo di un vaccino

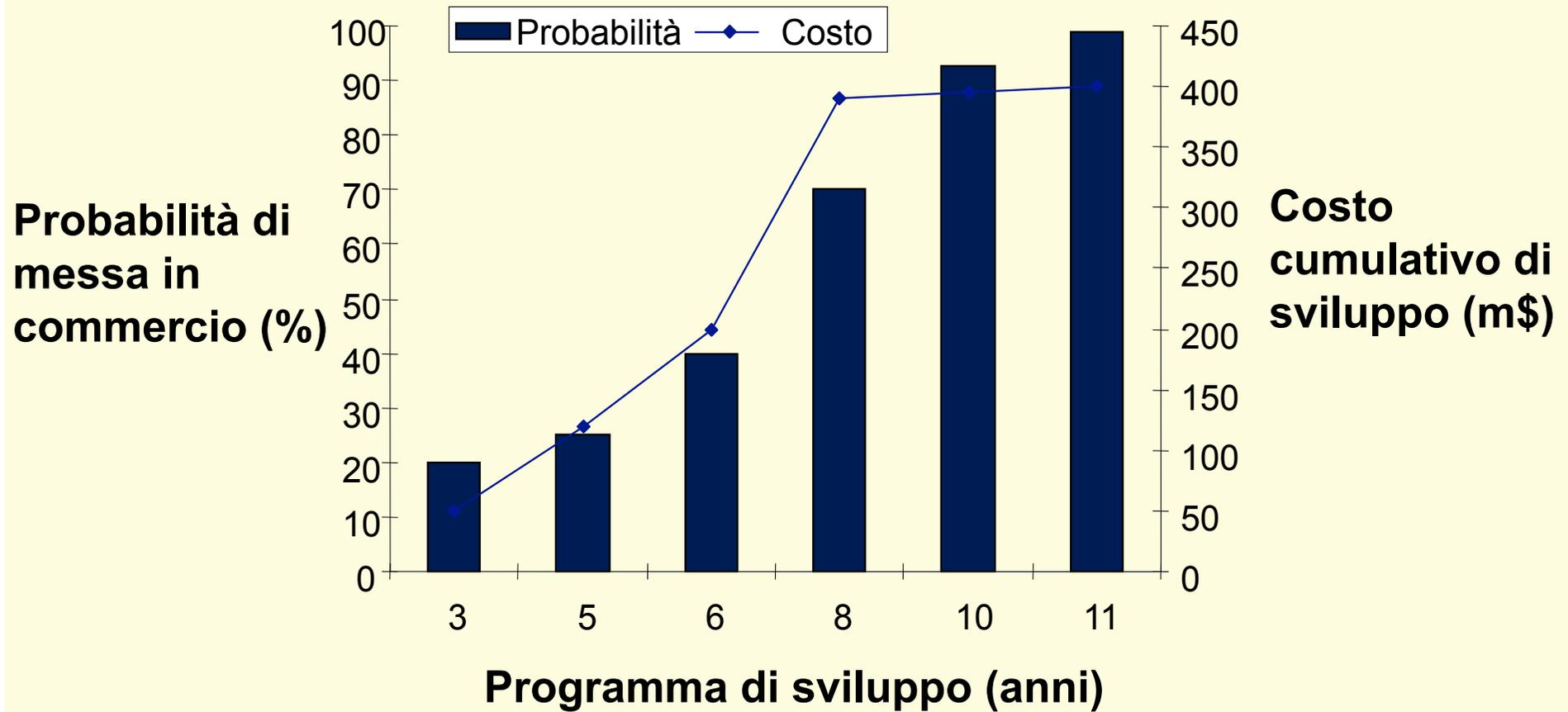


... verso l'Autorizzazione

- **Un vaccino deve essere autorizzato prima della diffusione (EMA, FDA, WHO – accordi di sviluppo e strategie di marketing)**
 - **Sviluppo e autorizzazione di un vaccino richiede diversi anni**
 - **Dal momento che i vaccini sono somministrati a persone sane gli standard di sicurezza da rispettare sono molto elevati**
 - **Sia studi pre-clinici che studi clinici sono richiesti per l'autorizzazione**
- 

Sviluppo di un vaccino

Tempi & Costi





Sviluppo Clinico di un Vaccino: due aspetti fondamentali

Efficacia

- **Risposta immunitaria cellulare/umorale**
- **Efficacia clinica (protezione dalla malattia)**

Sicurezza

- **Eventi avversi di scarsa rilevanza clinica (lievi e transitori)**
 - **Eventi avversi di rilevanza clinica (gravi)**
- 



Sviluppo Clinico e Ricerca Clinica

- **Gli studi clinici sono il *trait-d'union* tra la pura ricerca scientifica e la modalità di utilizzo del vaccino nelle persone**
 - **Gli studi clinici convalidano:**
 - la sicurezza del vaccino nella popolazione bersaglio
 - l'efficacia clinica del vaccino (capacità del vaccino di prevenire la malattia)
 - **Gli studi clinici devono essere scientificamente validi e descritti tramite chiari protocolli e parte di un preciso piano di sviluppo clinico**
- 

Chi è coinvolto: Ruoli chiave





Un vaccino di successo è:

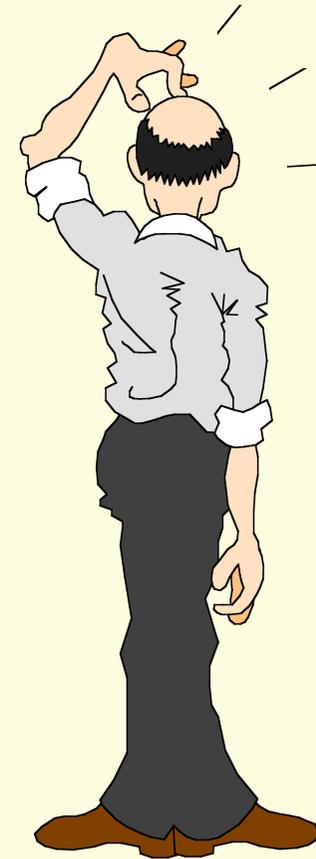
- **Un vaccino sviluppato su una solida base scientifica**
 - **Un vaccino che risponde a esigenze di salute pubblica**
- 

LO SVILUPPO CLINICO DI UN VACCINO E LE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA



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

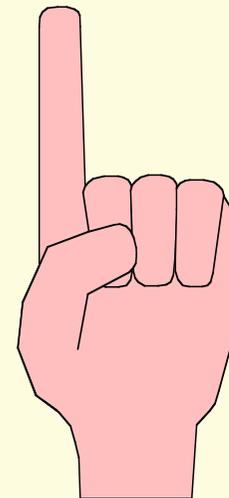
- 10-50 soggetti

● 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

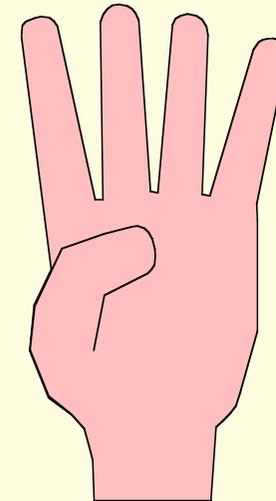
- oltre 10.000 soggetti

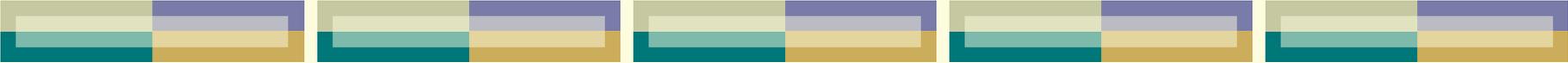
● Caratteristiche dei Soggetti

- popolazione target del vaccino
("popolazione aperta")

● Obiettivi

- valutazione degli eventi avversi non comuni
($> 1:1000$)
- conferma dell'efficacia



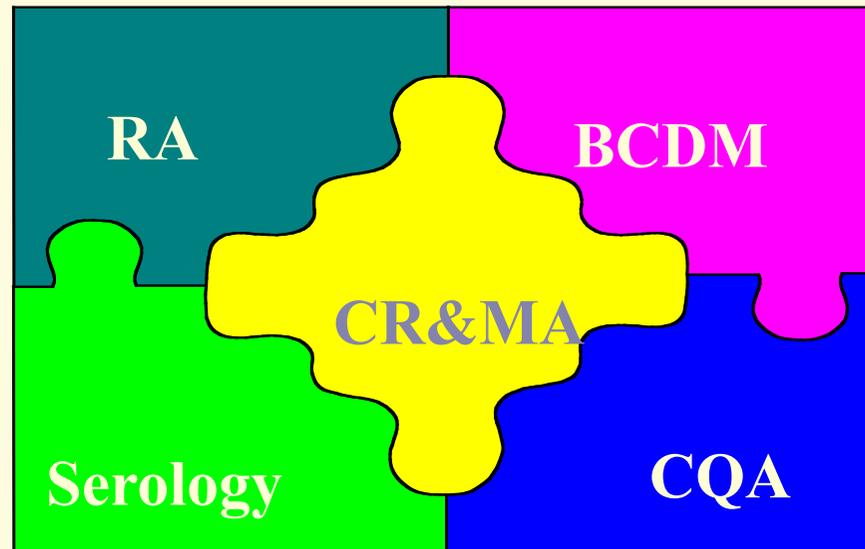


**SPERIMENTAZIONE
DI UN VACCINO
ATTORI IN GIOCO**



Funzioni dello sponsor coinvolte nelle attività di ricerca clinica

La ricerca clinica è un'attività complessa che richiede, da parte dello sponsor industriale uno sforzo economico notevole e la partecipazione di diverse funzioni e professionalità.



Dipartimento Clinico

Responsabile per:

- Definizione del piano di sviluppo clinico
- Preparazione del protocollo clinico
- Identificazione dello sperimentatore clinico
- Training e monitoraggio del centro clinico
- Interpretazione dei risultati
- Preparazione della relazione clinica



Biostatistica e gestione dei dati

Responsabile per:

- Disegno scheda raccolta dati
- Data entry
- Generazione di “queries” (DCF)
- Chiusura del database
- Realizzazione del piano di analisi



Sierologia

Responsabile per:

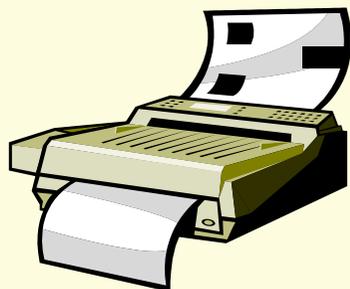
- Definizione e validazione delle metodiche sierologiche
- Analisi dei campioni di siero
- Trasmissione dei risultati individuali al centro di analisi



Farmacovigilanza

Responsabile per:

- Ricevere le informazioni relative agli eventi avversi seri (SAE) che si verificano nel corso degli studi clinici
- Classificare, in collaborazione col dipartimento clinico, gli eventi avversi seri
- Notifica alle autorità regolatorie



Clinical quality assurance

Responsabile per:

- Gestione delle procedure cliniche standard (SOP)
- Valutazione (AUDIT) della documentazione clinica sia presso lo sponsor che al centro clinico
- Valutazione (AUDIT) delle attività cliniche con particolare attenzione alla compliance con protocollo clinico, SOPs, GCP e requisiti regolatori



Affari Regolatori

Responsabile per:

- Domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica
- Domande di registrazione
- Contatti con autorità regolatorie in genere
- Supporto per problematiche etico-regolatorie



NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

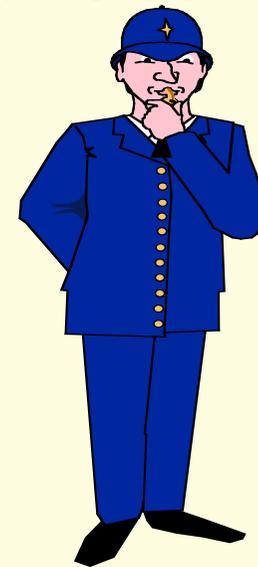
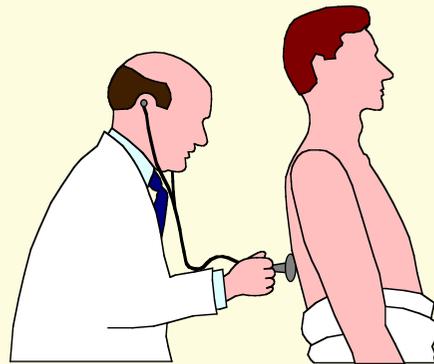


Good Clinical Practices



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



FINE

