**Relazione Pubblica di Valutazione**

**INNOFLU**

(vaccino influenzale trivalente, adiuvato)

**Seqirus Srl**

**Numero di AIC:** **045390**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Innoflu. Esso spiega come Innoflu è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Innoflu.

Per informazioni pratiche sull’utilizzo di Innoflu i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Innoflu E A COSA SERVE?**

Innoflu è un vaccino costituito da antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) del virus dell’influenza, dei ceppi coltivati in uova embrionate di gallina provenienti da allevamenti di polli sani e adiuvati con MF59C.1, che cambiano ogni anno in base alle indicazioni del WHO per la campagna vaccinale influenzale per l’emisfero nord.

I ceppi per l’emisfero nord per l’anno 2018/2019 sono i seguenti:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 – ceppo equivalente

(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180) ………………………………………………………..15 microgrammi emoagglutinina

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – ceppo equivalente

(A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186)…………………………………………..15 microgrammi emoagglutinina B/Colorado/06/2017 – ceppo equivalente

(B/Maryland/15/2016, wild type)………………………………………………………………..15 microgrammi emoagglutinina

L’adiuvante MF59C.1 è un adiuvante esclusivo contenente: 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di

polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico e

acqua per preparazioni iniettabili.

Ciascuna dose è da 0,5 ml

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (per

l’Emisfero Nord) e alle decisioni dell’Unione Europea per la stagione 2018/2019.

Innoflu può contenere tracce di uova come ovalbumina o proteine di pollo, kanamicina e neomicina

solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB), solfato di bario e idrocortisone che

vengono utilizzati durante il processo produttivo.

Questo vaccino aiuta a proteggere dall’influenza. È usato come immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente nei soggetti a maggior rischio di complicazioni.

Innoflu deve essere impiegato secondo le raccomandazioni ufficiali.

Il vaccino non protegge dal raffreddore comune, anche se alcuni sintomi sono simili ai sintomi dell’influenza.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO Innoflu?**

INNOFLU è un medicinale dispensato esclusivamente su prescrizione medica

Una singola dose da 0,5 ml deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare al livello del

muscolo deltoide. Data la presenza dell’adiuvante, l’iniezione deve essere eseguita utilizzando un ago

da 25 mm. Il vaccino non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare o sottocutanea.

Per la somministrazione devono essere seguite le istruzioni riportate nella apposita sezione del foglio illustrativo.

Devono essere sempre prontamente disponibili un appropriato trattamento e controllo medico nel caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

**3) COME FUNZIONA Innoflu?**

Quando a una persona viene somministrato il vaccino Innoflu, il sistema immunitario (cioè il sistema di difesa naturale dell’organismo) produce i propri fattori protettivi (anticorpi) contro la malattia. Nessuno dei componenti del vaccino può causare l’influenza.

L’influenza è una malattia che può diffondersi rapidamente ed è causata da ceppi differenti, che possono variare ogni anno. Per questa ragione può essere necessario vaccinarsi ogni anno. Il rischio di contrarre l’influenza è maggiore nei mesi freddi, tra ottobre e marzo. Il medico indica il momento più indicato per la vaccinazione.

Innoflu protegge dai tre ceppi virali contenuti nel vaccino a partire da circa 2 o 3 settimane dopo l’iniezione.

Poiché il periodo di incubazione (il tempo che intercorre tra l’infezione da parte di un agente patogeno e la comparsa dei primi sintomi) dell'influenza è di alcuni giorni, si può comunque contrarre la malattia qualora si entri in contatto con il virus dell’influenza immediatamente prima o dopo la vaccinazione.

**4) COME È STATO STUDIATO Innoflu?**

La ditta ha fornito, a supporto della richiesta di Autorizzazione all’Immissione in Commercio, studi clinici eseguiti al fine di supportare le indicazioni di immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente nei soggetti a maggior rischio di complicazioni. La ditta ha presentato 16 studi controllati randomizzati e studi osservazionali per dimostrare la risposta immunitaria (efficacia) e la sicurezza del prodotto.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Innoflu?**

Dal punto di vista clinico il prodotto ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza.

L’efficacia è stata valutata con studi controllati randomizzati e studi osservazionali che hanno dimostrato l’ immunizzazione attiva contro l’influenza.

Tali studi hanno evidenziato anche un profilo di sicurezza favorevole, pertanto il rapporto beneficio/rischio di INNOFLU è stato considerato favorevole.

**6) PERCHÈ Innoflu È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nelle sedute del 10-12 aprile 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, il rapporto beneficio/rischio di Innoflu è favorevole. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Innoflu?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo a quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Innoflu.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Innoflu**

Il 29 Novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) di Innoflu.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Innoflu si può leggere il foglio illustrativo (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 21.12.2018

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, il 29 Novembre 2017 l’AIFA ha rilasciato a Seqirus Srl l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) per il medicinale Innoflu.

La procedura di registrazione del medicinale è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EC e s.m.i.

L’Italia è il Reference Member State e UK è il Concerned Member State è la procedura è IT/H/525/01/DC.

Innoflu è un Vaccino per l’ immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente nei soggetti a maggior rischio di complicazioni.

Innoflu è un medicinale soggetto a prescrizione medica.

Innoflu, il cui codice ATC è J07BB02, fa parte del gruppo dei farmaci chiamati vaccini influenzali

Innoflu è impiegato per l’immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente in soggetti con un maggior rischio di complicazioni associate.

Innoflu deve essere impiegato secondo le raccomandazioni ufficiali.

Sono stati condotti studi di non clinica con Innoflu di tossicologia e farmacologia in diverse specie; studi di farmacologia primaria sono stati condotti nei topi, una specie appropriata in quanto risponde immunogenicamente alla vaccinazione e può essere infettata con il virus dell’influenza. L’immunogenicità, la protezione, la tossicità e la tollerabilità di Innoflu sono state dimostrate nel programma non clinico.

La ditta ha fornito studi clinici eseguiti al fine di supportare le indicazioni di immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente nei soggetti a maggior rischio di complicazioni. In particolare, la ditta ha presentato 16 studi controllati randomizzati e studi osservazionali per dimostrare la risposta immunitaria (efficacia) e la sicurezza del prodotto.

Le officine coinvolte nell’intero processo di produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le Autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP a tali siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa vigente in materia. E’ stato presentato un Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan* – RMP) ritenuto accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato un’adeguata giustificazione per la non presentazione della Valutazione del Rischio Ambientale data la natura del prodotto in accordo alla linea guida EMEA/CHMP/SWP/4447/00.

1. **ASPETTI DI QUALITÀ**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO Vaccino influenzale inattivato, antigene di superficie, adiuvato con MF59C.1**

INN (Recommended International Nonproprietary Name): *Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)*

Il prodotto è una “sospensione sterile iniettabile” in siringa pre-riempita, contenente i ceppi selezionati per la stagione influenzale. Il vaccino influenzale adiuvato INNOFLU contiene emoagglutinina purificata (HA) e neuramidasi (NA), antigeni dalla superficie dei tre ceppi virali, di tipo A e B raccomandati annualmente per le rispettive campagne vaccinali dal WHO/CHMP/CBER/CDC per l’emisfero nord.

Il principio attivo (Monovalent Pooled Harvest) di ognuno dei tre ceppi virali selezionati. Saranno combinati per produrre il bulk trivalente di prodotto.

I ceppi dei virus influenzali sono coltivati in uova di pollo embrionale e inattivati da un trattamento con formaldeide prima della purificazione della superficie antigenica e la formulazione con MF59C.1 adiuvante in sospensione sterile. L’adiuvante MF59C.1 nel vaccino influenzale trivalente è una emulsione olio in acqua composta da squalene come fase oil insieme al surfattante polisorbato 80 e sorbitano trioleato, in tampone citrato. La potenza del vaccino è espressa in quantità di proteine di emoagglutinina (HA) per dose.

Studi di stabilità della sostanza attiva sono stati presentati.

Tutte le informazioni relative al processo produttivo e ai controlli eseguiti sono riportate in dettaglio nelle sezioni relative al prodotto finito.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Il processo produttivo è stato adeguatamente descritto, la scelta degli eccipienti è stata giustificata ed è stata spiegata la loro funzione.

Tutti i materiali e i reagenti utilizzati nel processo produttivo sono di qualità adeguata.

La composizione del vaccino influenzale trivalente adiuvato INNOFLU, è lo stesso del FLUAD.

Il FLUAD è stato il primo vaccino antinfluenzale registrato in Italia nel 1997 per al profilassi dell’influenza nella popolazione anziana( 65 anni di età). Fluad è stato autorizzato in 12 paesi Europei attraverso una procedura di Muto Riconoscimento che si è conclusa il 23/04/2000. Dopo la sua autorizzazione il FLUAD ha esteso l’autorizzazione in 30 paesi del mondo (di cui 15 in Europa)

Il prodotto è in compliance alla monografia di Farmacopea Europea per i vaccini influenzali, per la superficie antigenica, inattivata e per l’adiuvante MF59C.

Il materiale di partenza i cui attributi di origine, qualità e sicurezza sono adeguatamente documentati. Tutte le potenziali impurezze note, derivanti dal processo o dal prodotto sono state identificate e caratterizzate; il loro controllo durante il processo produttivo è stato dimostrato.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del prodotto.

Il prodotto è dispensato in un adeguato contenitore, del quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da siringhe preriempite in vetro con o senza ago con sistema luer Lock.

Sono stati eseguiti studi di compatibilità tra il prodotto e il materiale del confezionamento primario.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il prodotto finito conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di validità di 1 anno del prodotto nel suo confezionamento integro, da conservare in frigorifero (2°C – 8°C), da non congelare e da tenere la nell’imballaggio esterno in modo da proteggere il medicinale dalla luce.

Tutti gli eccipienti sono conformi alle relative monografie di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente di origine umana viene impiegato; nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

L’adiuvante è MF59C.1, che è un adiuvante esclusivo contenente: 9,75 mg di squalene; 1,175 mg di

polisorbato 80; 1,175 mg di sorbitan trioleato; 0,66 mg di citrato di sodio; 0,04 mg di acido citrico e

acqua per preparazioni iniettabili per ciascuna dose da 0,5 ml.

Il vaccino è conforme alle raccomandazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (per l’Emisfero Nord) e alle decisioni dell’Unione Europea per le diverse stagioni vaccinali.

Innoflu può contenere tracce di uova come ovalbumina o proteine di pollo, kanamicina e neomicina

solfato, formaldeide, cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB), solfato di bario e idrocortisone che

vengono utilizzati durante il processo produttivo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati a supporto della consistenza del processo produttivo soddisfacenti.

**Produzione**

L’intero processo di produzione è stato descritto nel dettaglio *step by step* corredato di relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del processo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte e che il processo è robusto e riproducibile. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Il confezionamento primario è costituito da siringhe preriempite di vetro di tipo I, contenente la sospensione iniettabile.

Sono state fornite le specifiche e i certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è ritenuto adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle linee guida vigenti ed i risultati forniti sono entro i limiti delle specifiche indicate. Sulla base di questi risultati è stato autorizzato un periodo di validità di 1 anno per la sospensione iniettabile in siringa preriempita, se conservato, nel confezionamento integro, da conservare in frigorifero (2°C – 8°C), da non congelare e da tenere la nell’imballaggio esterno in modo da proteggere il medicinale dalla luce.

Il contenuto di ogni siringa pre-riempita deve essere sottoposta ad esame visivo per verificare l’eventuale presenza di particolato o alterazioni della colorazione prima della somministrazione. In questi casi il contenuto non deve essere usato.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di INNOFLU è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di INNOFLU dal punto di vista chimico-farmaceutico. La ditta si è impegnata a fornire le modifiche introdotte nella procedura del test di integrità della HA, di aggiornare il Risk assessment e a presentare il dati nel report finale di stabilità a 60 mesi, non appena disponibili.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Sono stati condotti studi di non clinica con Innoflu di tossicologia e farmacologia in diverse specie; studi di farmacologia primaria sono stati condotti nei topi, una specie appropriata in quanto risponde immunogenicamente alla vaccinazione e può essere infettata con il virus dell’influenza. L’immunogenicità, la protezione, la tossicità e la tollerabilità di Innoflu sono state dimostrate nel programma non clinico.

I dati non clinici sono stati confermati dagli studi clinici e dall’esposizione post-marketing.

Non ci sono obiezioni dal punto di vista non clinico per l’approvazione.

I dati non clinici non mostrano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di tolleranza locale e di sensibilizzazione.

1. **ASPETTI CLINICI**

Innoflu è impiegato:

nell’immunizzazione attiva contro l’influenza negli anziani (di età pari o superiore a 65 anni), specialmente

in soggetti con un maggior rischio di complicazioni associate. Innoflu deve essere impiegato secondo le raccomandazioni ufficiali.

La risposta immunitaria di INNOFLU è stata valutata in 16 studi controllati randomizzati che comprendevano 16.974 soggetti vaccinati con aTIV (n=5869) o con un vaccino non adiuvato (n=5236).

La sieroprotezione si ottiene generalmente in 2-3 settimane. La durata dell’immunità post vaccinale verso ceppi omologhi o strettamente correlati a quelli contenuti nel vaccino varia, ma solitamente è di 6-12 mesi. Sebbene non siano stati effettuati studi clinici di campo comparativi d’efficacia, la risposta anticorpale ad Innoflu risulta potenziata, se paragonata alla risposta a vaccini non adiuvati, ed è maggiore per gli antigeni influenzali B e A/H3N2. L’incremento della risposta immunitaria è maggiormente rilevabile in soggetti anziani con bassi titoli di pre-immunizzazione ed in soggetti affetti da malattie croniche (diabete, malattie cardiovascolari e respiratorie) che corrono un rischio più elevato di complicazioni associate all’influenza. Un simile profilo immunogenico si ottiene dopo una seconda e terza immunizzazione con aTIV.

Un significativo aumento del titolo anticorpale dopo immunizzazione con aTIV è stato dimostrato anche rispetto a ceppi eterovarianti, antigenicamente diversi da quelli presenti nel vaccino.

L'efficacia clinica di aTIV è stata valutata in due studi osservazionali (Studio C70P1, studio V70-49OBTP), con studi interventistici randomizzati controllati (V70-27-01, M63P1).

Non è stata eseguita un'analisi specifica per la sicurezza nella popolazione "ad alto rischio"; per la popolazione completa una percentuale maggiore di soggetti nel gruppo aTIV rispetto al vaccino non adiuvato ha riferito reazione locale (32% vs 17%) e reazioni sistemiche (32% vs 26%). Il profilo di sicurezza complessivo ha mostrato incidenze simili di eventi avversi e di eventi avversi gravi riferiti spontaneamente per aTIV e per il vaccino influenzale non adiuvato.

L’immunogenicità clinica e gli studi di sicurezza hanno dimostrato la non inferiorità del vaccino trivalente adiuvato Innoflu

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

Sono stati condotti studi di non clinica con Innoflu di tossicologia e farmacologia in diverse specie; studi di farmacologia primaria sono stati condotti nei topi, una specie appropriata in quanto risponde immunogenicamente alla vaccinazione e può essere infettata con il virus dell’influenza. L’immunogenicità, la protezione, la tossicità e la tollerabilità di Innoflu sono state dimostrate nel programma non clinico.

I dati non clinici sono stati confermati dagli studi clinici e dall’esposizione post-marketing. I dati non clinici non mostrano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di tolleranza locale e di sensibilizzazione.

**Farmacologia clinica**

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica

**Efficacia e sicurezza clinica**

La ditta ha fornito i risultati dello studio osservazionale C70P1 (aka LIVE) condotto in Italia e osservazionale caso controllo V70\_49OBTP condotto in Canada per valutare la sicurezza e l’efficacia seguendo la vaccinazione con Innoflu.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* – RMP)**

In accordo alla Direttiva 2001/83/EU s.m.i.e alle linee guida vigenti, è stato presentato un RMP versione 4.0, che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Innoflu.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Innoflu sono state presentate adeguate informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Innoflu è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EC e s.m.i. I risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Innoflu è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato favorevole.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).