



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE L

Seduta del 21 luglio 2017

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SEZIONE III

Vista la relazione della Direzione generale della prevenzione sanitaria pervenuta il 14 luglio 2017 avente per oggetto: *“Carenza del vaccino anti epatite A – dosi per adulti”*;

Premesso che la Direzione generale della prevenzione sanitaria nella propria relazione di accompagnamento alla richiesta di parere ha fatto presente che:

- ✓ *focolai epidemici di Epatite A stanno interessando diversi paesi europei, inclusa l'Italia;*
- ✓ *nel nostro Paese, dall'agosto 2016, sono stati notificati al SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute), 1894 casi di infezione da virus dell'epatite A, mostrando un aumento di più di dieci volte rispetto a quelli segnalati nello stesso periodo nell'anno precedente;*
- ✓ *relativamente alla distribuzione dei fattori di rischio appare rilevante che nell'epidemia attuale l'80% dei casi ha colpito il sesso maschile e che, oltre ai fattori classicamente riconosciuti, come consumo di alimenti contaminati e viaggi in zone endemiche, il 64% dei casi erano maschi che avevano rapporti con maschi (MSM) (nel 2015 solo l'8% dei casi interessava MSM);*
- ✓ *l'analisi della curva epidemica indica che da dicembre 2016 il numero dei casi è aumentato fino a raggiungere, al momento attuale, un picco maggiore di quello della precedente epidemia;*
- ✓ *nei primi mesi epidemici il maggior incremento è stato osservato nella regione Lazio, in seguito è stato registrato un incremento in diverse regioni italiane, soprattutto in Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Liguria e Campania. L'eccesso dei casi è presente soprattutto nelle grandi città;*

Premesso, inoltre, che la Direzione generale medesima, ha comunicato che, considerata l'allerta destata dai dati epidemiologici, il 2 maggio 2017 ha organizzato un incontro tra rappresentanti delle Regioni, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e delle Associazioni interessate per discutere le azioni da intraprendere al fine di limitare il rischio di contagio dell'infezione;

Tenuto conto che la competente Direzione Generale:

- ✓ *ha affermato che da tale riunione è emerso che, pur essendo l'epatite A una malattia prevenibile con il vaccino, ed essendo previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 l'offerta attiva del vaccino anti epatite A per le categorie a*

rischio, purtroppo, dal 1° gennaio 2016 il vaccino è stato inserito dall'AIFA nella lista dei farmaci carenti;

- ✓ *ha fatto presente che attualmente tutta l'Europa sta affrontando il problema della carenza del vaccino, che le due industrie produttrici che riforniscono l'Italia sono in stock out e che le difficoltà di produzione del vaccino sono state confermate dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) che al RRA (Rapid Risk Assessment) del 17 maggio u.s. allegava informazioni confidenziali da cui emergeva che le ditte GSK (Glaxo Smith Kline) e MSD (Merck Sharp & Dohme) non erano in grado di fornire vaccino anti epatite A fino al 2018;*
- ✓ *ha rappresentato che da una ricognizione presso le case farmaceutiche, effettuata dal Ministero della Salute, è emerso che l'unico vaccino anti epatite A al momento disponibile in Europa è il vaccino Avaxim 80 (formulazione pediatrica) in preparazione multidoso, prodotto dalla ditta Sanofi;*
- ✓ *ha informato di aver fatto formale richiesta all'ISS e all'AIFA di chiarimenti in merito al possibile utilizzo del vaccino pediatrico negli adulti;*

Considerato che la Direzione generale, previo assenso del Ministro, chiede il parere del Consiglio Superiore di Sanità in merito alla possibilità di utilizzare il vaccino in formulazione pediatrica per la profilassi negli adulti e in caso di risposta positiva le modalità di somministrazione;

Esaminata la richiesta e la documentazione prodotta;

Visto il parere del 20 giugno 2017 con il quale l'AIFA ha rappresentato quanto segue:

- ✓ *il vaccino Avaxim contro l'epatite A è autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento esclusivamente nella formulazione da 160 U, con indicazione all'utilizzo negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età. La posologia è di una dose (160 U pari a 0,5 ml) seguita da una dose di richiamo (160 U-0,5 ml) a distanza di 6-12 mesi. La composizione del vaccino è la seguente: Virus dell'epatite A, ceppo GBM (inattivo) 160 unità adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,3 milligrammi Al);*
- ✓ *il vaccino Avaxim 80 (formulazione pediatrica), la cui composizione è 80 unità adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (0,15 milligrammi Al), non è invece autorizzato in Italia;*
- ✓ *circa le evidenze in merito all'efficacia del vaccino Avaxim 80 U nella popolazione adulta sana o con altre patologie concomitanti, dagli studi disponibili in letteratura (fonte PubMed) si evince la necessità della somministrazione di una dose da 160 U (1ml) per ottenere un'immunizzazione adeguata nella popolazione adulta (Orr N. et al. Vaccine 2006;24:4328-32; Ekwall E. et al. Vaccine 2006; 24:4450-4457; Vidor E et al. U Travel Med 1998;5:167-72). In particolare uno studio in doppio cieco, randomizzato, dose- risposta, condotto in 195 maschi adulti nella fase di sviluppo del vaccino in oggetto (studio registrativo), ha confrontato i dosaggi 20,40,80,160U e ha dimostrato che la dose ottimale per ottenere la sieroconversione è pari a 160 U (Garin D et al. Vaccine 1995 30/04/1997), ma non si ritiene comunque che essi avrebbero potuto apportare ulteriori elementi a supporto dell'utilizzo di una dose inferiore di vaccino nella popolazione adulta rispetto a quella registrativa del prodotto;*
- ✓ *l'utilizzo del vaccino Avaxim 80 (formulazione pediatrica) nella popolazione adulta rappresenta un utilizzo off-label del prodotto, in quanto questo, nei Paesi in cui è*

autorizzato, risulta indicato esclusivamente nei soggetti di età compresa tra i 12 mesi e i 15 anni di età;

- ✓ può essere indicato l'utilizzo di due dosi della formulazione pediatrica, al fine di ottenere una immunizzazione ottimale dell'adulto.

Visto il parere del 26 giugno 2017 con il quale l'ISS, fra l'altro,:

- ✓ fa presente che dal controllo delle schede tecniche emerge che tra le due formulazioni, per adulti e pediatrica, esiste una concentrazione di antigene e componenti esattamente doppia. Infatti, da schede tecniche risulta quanto segue: 1) Avaxim 80 pediatrico > Hepatitis A virus (GBM strain)*, inactivated; 80 Unità For 1 dose of 0.5 ml adsorbito in 0.15mg idrossido di alluminio. 2) Avaxim adulto > Hepatitis A virus (GBM strain)*, inactivated; 160 Unità For 1 dose of 0.5 ml adsorbito in 0.3mg alluminio in idrossido di alluminio;
- ✓ ritiene, pertanto, per i soggetti dai 16 anni in poi, di dover somministrare una dose doppia (1ml) del vaccino pediatrico AVAXIM80 per ottenere la protezione desiderata, in quanto le componenti contenute nella dose doppia di vaccino pediatrico sono esattamente le stesse contenute nella dose necessaria per l'immunizzazione per gli adulti (ad esempio la dose di idrossido di alluminio contenuta in 1 ml di formulazione pediatrica è la stessa contenuta in 0.5 ml della formulazione per adulti);
- ✓ sottolinea, inoltre, che la disponibilità della formulazione in multi-dose rispetto alla mono-dose consente il prelievo della quantità di vaccino necessaria per l'immunizzazione dell'adulto (1ml) evitando di dover somministrare simultaneamente due dosi pediatriche in sedi separate;
- ✓ sottolinea che le proprie valutazioni prescindono da considerazioni di tipo regolatorio (uso del vaccino off label, etc.) per le quali si rimette alla valutazione dell'AIFA.

Sentiti i Rappresentanti della Direzione generale della prevenzione sanitaria Dott. Francesco Maraglini e dell'AIFA Dott.ssa Simona Montilla.

Sentiti in qualità di Esperti la Prof.ssa Elisabetta Cerbai componente della Sezione V e il Prof. Alberto Mantovani componente della Sezione II;

Sentito il Relatore, Prof.ssa Anna Teresa Palamara;

Tenuto conto che solo nel corso della riunione odierna questo Consiglio e la Direzione generale competente hanno appreso dalla Dott.ssa Montilla che l'AIFA ha verificato la disponibilità di alcune dosi di vaccino pediatrico Havrix autorizzato all'immissione in commercio in Italia prodotto dalla ditta Glaxo Smith Kline;

Tenuto conto che dalla verifica effettuata congiuntamente con la Direzione generale della prevenzione sanitaria sul vaccino sopra menzionato nelle formulazioni pediatrica e per adulti si evince che anche in questo caso le componenti contenute nella dose doppia di vaccino pediatrico sono esattamente le stesse contenute nella dose necessaria per l'immunizzazione per gli adulti;

Alla luce di quanto sopra riportato e sulla base delle risultanze della riunione odierna;

All'unanimità

RITIENE

per gli aspetti esclusivamente tecnico-scientifici oggetto di esame da parte di questo Consesso, che per l'immunizzazione degli adulti, possano essere utilizzate due dosi di vaccino antiepatite A nella formulazione pediatrica seguendo le medesime modalità di somministrazione previste dalle schede tecniche.

SI RIMETTE

per gli aspetti di tipo regolatorio (uso del vaccino off label, importazione, ecc.) agli organismi competenti in materia.

Tenuto conto che sono attualmente disponibili in commercio vaccini in formulazione mono e multi-dose

INVITA

la competente Direzione generale a raccomandare agli enti vaccinatori che impiegano il vaccino antiepatite A pediatrico per l'immunizzazione degli adulti di:

- ✓ utilizzare due dosi di vaccino pediatrico da somministrare seguendo le modalità previste dalla relativa scheda tecnica;
- ✓ in caso di confezione a dose singola, effettuare l'iniezione in due sedi separate;
- ✓ in caso di confezione multi-dose, organizzare le sedute vaccinali concentrando i soggetti da vaccinare, in modo da utilizzare immediatamente l'intero flacone aperto, onde evitare sprechi;
- ✓ predisporre un modulo per il consenso informato in cui sia chiaramente dichiarato l'uso off-label del vaccino.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

*F.to Anna Gaspardone

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE

*F.to Anna Teresa Palamara

** firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs. n. 39/1993*