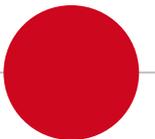


Legislazione in materia di vaccini per l'acquacoltura alla luce del nuovo regolamento 2019/6 UE



Amedeo Manfrin - IZSve Centro ittico Specialistico Legnaro (PD)

La vaccinazione in acquacoltura - Verona 10711/2023



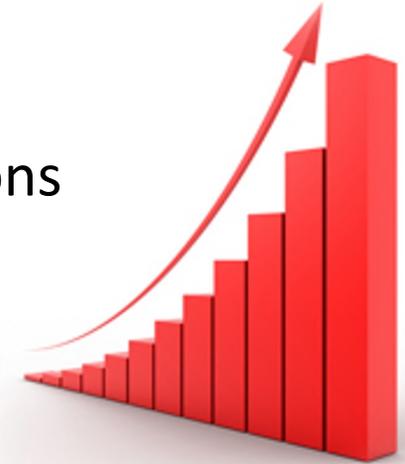
● THE PAST

- History of fish vaccination started in 1938 with the first report of protective immunity in carp immunized with *Aeromonas punctate*
- In 1942 Dr Duff showed protection against *Aeromonas salmonicida* in trout immunized by parenteral inoculation and by oral administration
- The first vaccine for aquaculture (against *Yersinia ruckerii* in salmonid fish) was licensed in USA in 1976
- Introduction of adjuvants
- Improved knowledge of fish immune system



● THE PRESENT

- 1982 : 2 vaccines available - ~100 scientific publications
- 2014 : ~ 25 formulations available
- 2020 : ~ 40 formulations available - >10.000 scientific publications
- Mainly **inactivated vaccines**
- Few **live attenuated vaccines**



microorganisms



Review

A Review of Fish Vaccine Development Strategies: Conventional Methods and Modern Biotechnological Approaches

Jie Ma ^{1,2}, Timothy J. Bruce ^{1,2}, Evan M. Jones ^{1,2} and Kenneth D. Cain ^{1,2,*}

¹ Department of Fish and Wildlife Sciences, College of Natural Resources, University of Idaho, Moscow, ID 83844, USA; jiema@uidaho.edu (J.M.); tbruce@uidaho.edu (T.J.B.); evanj@uidaho.edu (E.M.J.)

² Aquaculture Research Institute, University of Idaho, Moscow, ID 83844, USA

* Correspondence: kcain@uidaho.edu

Received: 25 October 2019; Accepted: 14 November 2019; Published: 16 November 2019



● Nuovo regolamento sui farmaci veterinari: Reg. UE 2019/6

7.1.2019

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 4/43

REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
dell'11 dicembre 2018
relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE
(Testo rilevante ai fini del SEE)

Entrato in vigore il 28 gennaio 2022 abrogando la direttiva del 2001.....dopo 20 anni

● Reg. UE 2019/6.....consideranda

- 4) Nel settore veterinario, per esempio, **vi sono molte specie animali diverse**, il che crea sia una **frammentazione del mercato** sia la necessità di notevoli investimenti per estendere l'autorizzazione dei medicinali veterinari esistenti per una data specie animale a un'altra specie. Inoltre, nel settore veterinario i meccanismi di fissazione dei prezzi seguono una logica completamente diversa. Di conseguenza i prezzi dei medicinali veterinari sono in genere considerevolmente inferiori a quelli dei medicinali per uso umano. **Le dimensioni dell'industria farmaceutica veterinaria sono solo una piccola frazione di quelle dell'industria farmaceutica dei medicinali per uso umano.** È pertanto opportuno elaborare un quadro normativo che tenga conto delle caratteristiche e specificità del settore veterinario, il quale non può essere considerato un riferimento per il mercato dei medicinali per uso umano.
- 8) **Nonostante le misure che gli allevatori e altri operatori sono tenuti ad adottare** in base alle norme vigenti a livello dell'Unione in materia di sanità animale detenuti, buone pratiche zootecniche, corretta igiene, alimentazione, gestione e biosicurezza, **gli animali possono soffrire di una vasta gamma di malattie che possono essere prevenute o trattate utilizzando medicinali veterinari per ragioni di salute e di benessere degli animali.**

● Reg. UE 2019/6...consideranda

- 23) Non si dovrebbe consentire l'immissione sul mercato nell'Unione di nessun medicinale veterinario che non sia stato autorizzato e la cui **qualità, sicurezza ed efficacia** non siano state dimostrate.....
- 70) Sebbene i **medicinali veterinari immunologici inattivati**, di cui all'articolo 2, paragrafo 3, **dovrebbero essere fabbricati** conformemente ai principi della **buona pratica di fabbricazione**, gli orientamenti dettagliati sulla buona pratica di fabbricazione dovrebbero essere elaborati **in modo specifico per tali prodotti** in quanto essi sono **fabbricati in modo diverso dai medicinali preparati industrialmente**. Ciò ne preserverebbe la qualità senza ostacolarne la fabbricazione e la disponibilità.....



● Reg. UE 2019/6 medicinali veterinari

CAPO I

OGGETTO, AMBITO DI APPLICAZIONE E DEFINIZIONI

Articolo 1

Oggetto

Il presente regolamento stabilisce norme in materia di immissione sul mercato, fabbricazione, importazione, esportazione, fornitura, distribuzione, farmacovigilanza, controllo e impiego dei medicinali veterinari.

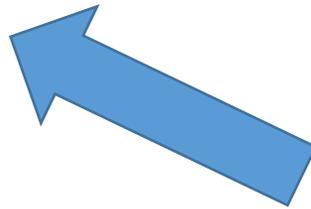
Articolo 2

Ambito di applicazione

1. Il presente regolamento si applica ai **medicinali veterinari preparati industrialmente** o con un metodo che comporta un processo industriale e destinati a essere immessi sul mercato.

Art. 2 comma 3

- **Oltre ai prodotti di cui al paragrafo 1** del presente articolo, gli articoli 94, 105, 108, 117, 120, 123 e 134 si applicano anche ai **medicinali veterinari immunologici inattivati**, fabbricati da patogeni e antigeni **ottenuti da un animale o da animali in un'unità epidemiologica** e impiegati per il **trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica** o per il trattamento di un animale o di animali in un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica.



VACCINI STABULOGENI

"un episodio sfavorevole che si verifica dopo l'esposizione a un farmaco, ma che non è necessariamente causato da tale farmaco« (EMA 2022)

Art. 4 definizioni

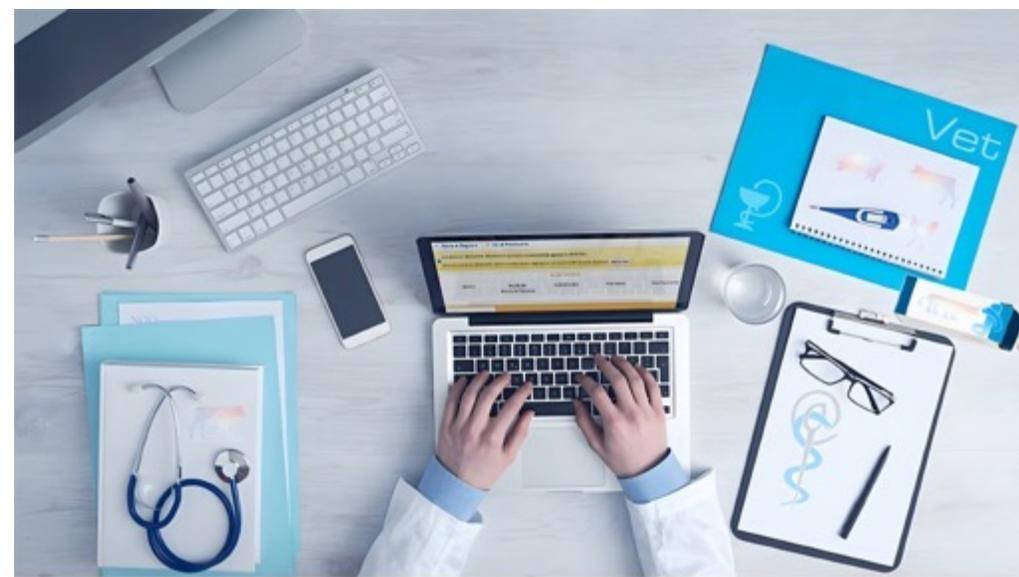
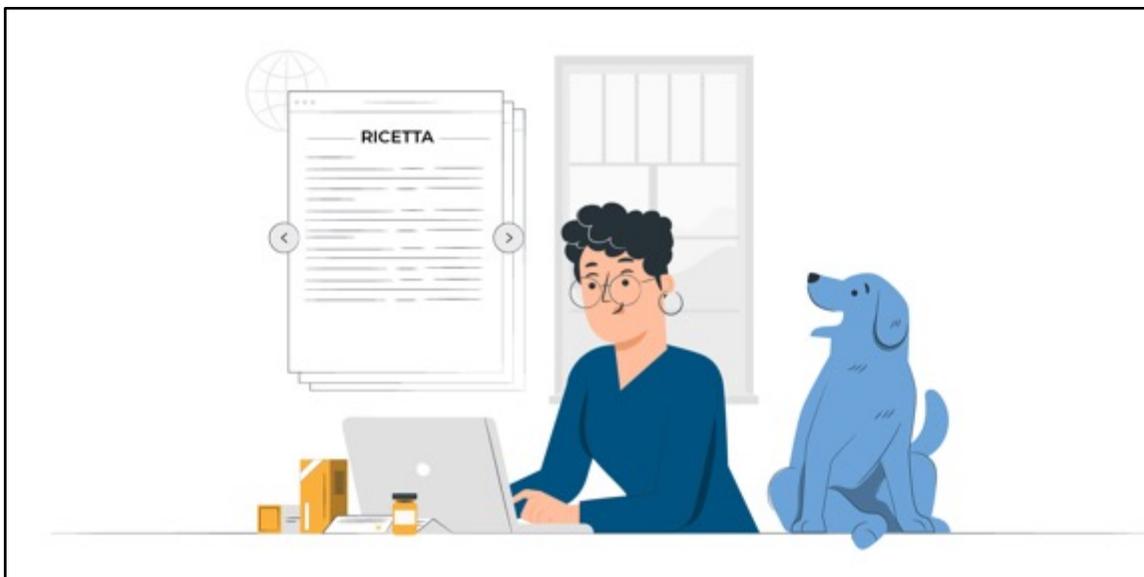
- Comma 5) «**medicinale veterinario immunologico**»: un medicinale veterinario destinato a essere somministrato a un animale al fine di produrre **un'immunità attiva o passiva o di diagnosticarne lo stato di immunità**;
- 30) «**farmacovigilanza**»: la scienza e le attività relative all'individuazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli **eventi avversi sospetti o di altri problemi** correlati a un medicinale;
- Comma 37) «**specie acquatiche**»: specie di cui all'articolo 4, punto 3, del Reg (UE) **2016/429 – AHL**: animali delle seguenti specie, in tutte le fasi della vita, compresi uova, spermatozoi e gameti:
 - a) **pesci** appartenenti alla superclasse Agnatha e alle classi Chondrichthyes, Sarcopterygii e Actinopterygii;
 - b) **molluschi acquatici** appartenenti al phylum Mollusca;
 - c) **crostacei acquatici** appartenenti al subphylum Crustacea;

Articolo 34

Classificazione dei medicinali veterinari

- 1. **L'autorità competente** o la Commissione, a seconda dei casi, che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 5, paragrafo 1, classifica i seguenti medicinali veterinari come **soggetti a prescrizione veterinaria**:

Omissis... g) i medicinali veterinari immunologici



Articolo 73

Comma 2).....segnalare e a incoraggiare la segnalazione dei seguenti sospetti eventi avversi:

- a) qualsiasi **reazione non favorevole e non intenzionale** in un animale a un medicinale veterinario;
- b) qualsiasi constatazione di una **mancaza di efficacia di un medicinale veterinario** in seguito alla sua somministrazione a un animale conformemente o meno al riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- c) qualsiasi **incidente ambientale** osservato in seguito alla somministrazione di un medicinale veterinario a un animale;
- d) qualsiasi reazione nociva nell'uomo esposto a un medicinale veterinario;
- e) qualsiasi **rilevamento di una sostanza farmacologicamente attiva o di un residuo marcatore** in un prodotto di origine animale **superiore ai livelli massimi di residui stabiliti** dal regolamento (CE) n. 470/2009, dopo che è stato rispettato il tempo di attesa stabilito;
- f) qualsiasi **sospetta trasmissione di un agente infettivo** tramite un medicinale veterinario;
- g) qualsiasi reazione non favorevole e non intenzionale in un animale a un medicinale per uso umano.

Reg. UE 2019/6...Impiego di medicinali veterinari immunologici

Articolo 110

- 1. **Le autorità competenti possono vietare**, conformemente alla legislazione nazionale applicabile, la fabbricazione, l'importazione, la distribuzione, il possesso, la vendita, la fornitura o **l'impiego di medicinali veterinari immunologici** sul proprio territorio o su parte di esso, qualora si verifiche **almeno una delle seguenti condizioni**:
 - a) la somministrazione del medicinale agli animali **può interferire con l'attuazione di un programma nazionale** per la **diagnosi, il controllo o l'eradicazione** di una malattia animale;
 - b) la somministrazione del medicinale agli animali **può creare difficoltà per la certificazione dell'assenza di malattia** in animali vivi o **contaminazione di alimenti** o di **altri prodotti** derivati da animali trattati;
 - c) i ceppi di **agenti patogeni** nei confronti dei quali il medicinale dovrebbe conferire l'immunità **sono sostanzialmente assenti**, in termini di diffusione geografica, **dal territorio** in questione.
- 2. **In deroga** all'articolo 106, paragrafo 1, del presente regolamento e in mancanza di un medicinale di cui all'articolo 116 del presente regolamento, nel caso di un **focolaio di una malattia elencata** ai sensi dell'articolo 5 del regolamento (UE) 2016/429 o di una malattia **emergente** di cui all'articolo 6 di tale regolamento, un'autorità competente **può autorizzare l'impiego di un medicinale veterinario immunologico non autorizzato all'interno dell'Unione.**

● Reg. UE 2019/6...Impiego di medicinali veterinari immunologici

- 3. In deroga all'articolo 4, un medicinale immunologico è stato autorizzato in uno Stato membro per una malattia non contemplata nell'Unione, un'autorizzazione che, nel caso di un medicinale immunologico, non autorizza l'impiego del medicinale immunologico in altri Stati membri.
- 4. Qualora siano applicabili i paragrafi 3 e 4, gli Stati membri informano tempestivamente, in modo appropriato, la Commissione e gli altri Stati membri dell'Unione di tali paragrafi.
- 5. Se un animale deve essere sottoposto a specifiche norme sanitarie vincolanti, l'impiego di un medicinale immunologico è autorizzato unicamente per l'animale sottoposto a tali norme sanitarie vincolanti, ma è il cui impiego è autorizzato nel paese di origine del medicinale immunologico.



Se un medicinale veterinario è autorizzato in uno Stato membro dell'Unione per una malattia non contemplata nell'Unione, un'autorizzazione che, nel caso di un medicinale immunologico, non autorizza l'impiego del medicinale immunologico in altri Stati membri.

Qualora siano applicabili i paragrafi 3 e 4, gli Stati membri informano la Commissione e gli altri Stati membri dell'Unione di tali paragrafi.

Se un animale deve essere sottoposto a specifiche norme sanitarie vincolanti, l'impiego di un medicinale immunologico è autorizzato unicamente per l'animale sottoposto a tali norme sanitarie vincolanti, ma è il cui impiego è autorizzato nel paese di origine del medicinale immunologico.

● Sistema a cascata...vale anche per i vaccini?

Articolo 114

Impiego di medicinali per specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti

- 1. **In deroga** all'articolo 106, paragrafo 1, **qualora non esistano medicinali veterinari** autorizzati in uno Stato membro **per un'indicazione** riguardante una specie acquatica destinata alla produzione di alimenti, il **veterinario responsabile** può, sotto la sua **diretta responsabilità** personale e, in particolare, al fine di **evitare sofferenze inaccettabili, trattare in via eccezionale** gli animali in questione con i seguenti medicinali:
 - a) **un medicinale** veterinario autorizzato, ai sensi del presente regolamento, nello Stato membro coinvolto o **in un altro Stato membro per l'impiego nella stessa o in un'altra specie acquatica** destinata alla produzione di alimenti e **per la stessa indicazione o per un'altra indicazione;**
 - **Omissis ... farmaco analogo per altre specie terrestri o per l'umana (non applicabile ai vaccini)**

Reg. UE 2019/6....elenco di sostanze specifiche per animali acquatici

- 3. La **Commissione** stabilisce, mediante atti di esecuzione, **al massimo entro cinque anni** a decorrere dal 28 gennaio 2022, un **elenco di sostanze impiegate nei medicinali veterinari** autorizzati nell'Unione per l'impiego in specie **animali terrestri** destinate alla produzione di alimenti **o** di sostanze **contenute in un medicinale per uso umano** autorizzato nell'Unione ai sensi della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004, **che possono essere impiegate in specie acquatiche destinate alla produzione di alimenti** ai sensi del paragrafo 1 del presente articolo. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 145, paragrafo 2.
- **WORK IN PROGRESS: gruppo di lavoro internazionale dell'European Medicine Agency –EMA per redigere l'elenco entro dicembre 2024!!!**

● Reg. UE 2019/6 tempi di attesa (sospensione)

Art. 115

Tempo di attesa per i medicinali utilizzati in condizioni non previste dai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nelle specie animali destinate alla produzione di alimenti

- d) **per le specie acquatiche** la cui carne è destinata al consumo umano, il tempo di attesa non dev'essere inferiore a:
 - i) **il tempo di attesa più lungo per una delle specie acquatiche** indicate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, **moltiplicato per il fattore 1,5 ed espresso in gradi-giorni;**
 - ii) **se il medicinale è autorizzato per le specie animali terrestri** destinate alla produzione di alimenti, **il tempo di attesa più lungo** per ogni specie animale destinata alla produzione di alimenti indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, **moltiplicato per il fattore 50 ed espresso in gradi-giorni, e comunque non superiore a 500 gradi- giorni;**
 - iii) **500 gradi-giorni, se il medicinale non è autorizzato per le specie destinato alla produzione di alimenti;**
 - iv) **25 gradi-giorni, se il periodo massimo di attesa per ogni specie animale è pari a zero (VACCINI)**

● Vaccini stabulogeni...un'opportunità oppure una sfida??

- Vaccini stabulogeni (D.M. 287/94) ... **medicinali veterinari ad azione immunizzante** preparati con **microrganismi patogeni e/o antigeni** isolati da **soggetti colpiti dalla forma infettiva** dominante in quel **determinato allevamento** ed impiegati per **trattare tale allevamento** ed **allevamenti dello stesso territorio**, qualora il veterinario lo ritenga opportuno per documentati **motivi epidemiologici**.

- Vaccini stabulogeni (ex Reg. 2019/6 art 2 comma 3)si applica ai **medicinali veterinari immunologici inattivati**, fabbricati da **patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali** in **un'unità epidemiologica** e impiegati per il **trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica** o per il trattamento di un animale o di animali in **un'unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica**.



Vaccini stabulogeni...vantaggi

- Prodotti dagli IZZSS ... ma **solo se non esistono analoghi prodotti commerciali.**
- Prodotti con lo stesso patogeno isolato nella singola azienda o in aziende correlate epidemiologicamente (tailor made vaccine).
- Tempi di produzione rapidi (circa 2 mesi).
- Nessun rischio per gli animali, l'ambiente e gli operatori (se privi di adiuvante).
- Assenza di residui e tempo di sospensione 0 gg.
- Ottima stabilità se conservati correttamente.

● Impiego dei vaccini stabulogeni.....sempre secondo il Reg. 2019/6

Articolo 106

Impiego dei medicinali

- Comma 5. I **medicinali veterinari immunologici inattivati** di cui all'articolo 2, paragrafo 3, sono **impiegati sugli animali ivi indicati soltanto in circostanze eccezionali**, secondo una prescrizione veterinaria e **se non vi è alcun medicinale veterinario immunologico autorizzato** per la specie animale di destinazione e l'indicazione in questione.



● Ma non è detta l'ultima parola.....

- Normativa nazionale D.M. 17/03/94, n° 287 ...in stand by in attesa di **nuove linee guida specifiche dell'EMA**



CMD_v
Co-ordination Group for Mutual Recognition
and Decentralised Procedures – Veterinary

London, 20 March 2017
EMA/CMDv/452656/2016
REC-002-01

**Recommendations for the manufacture, control and use of inactivated autogenous
veterinary vaccines within the EEA**

Quale futuro ci aspetta?? Proposta di GMP nel 2018 e manuale 2023

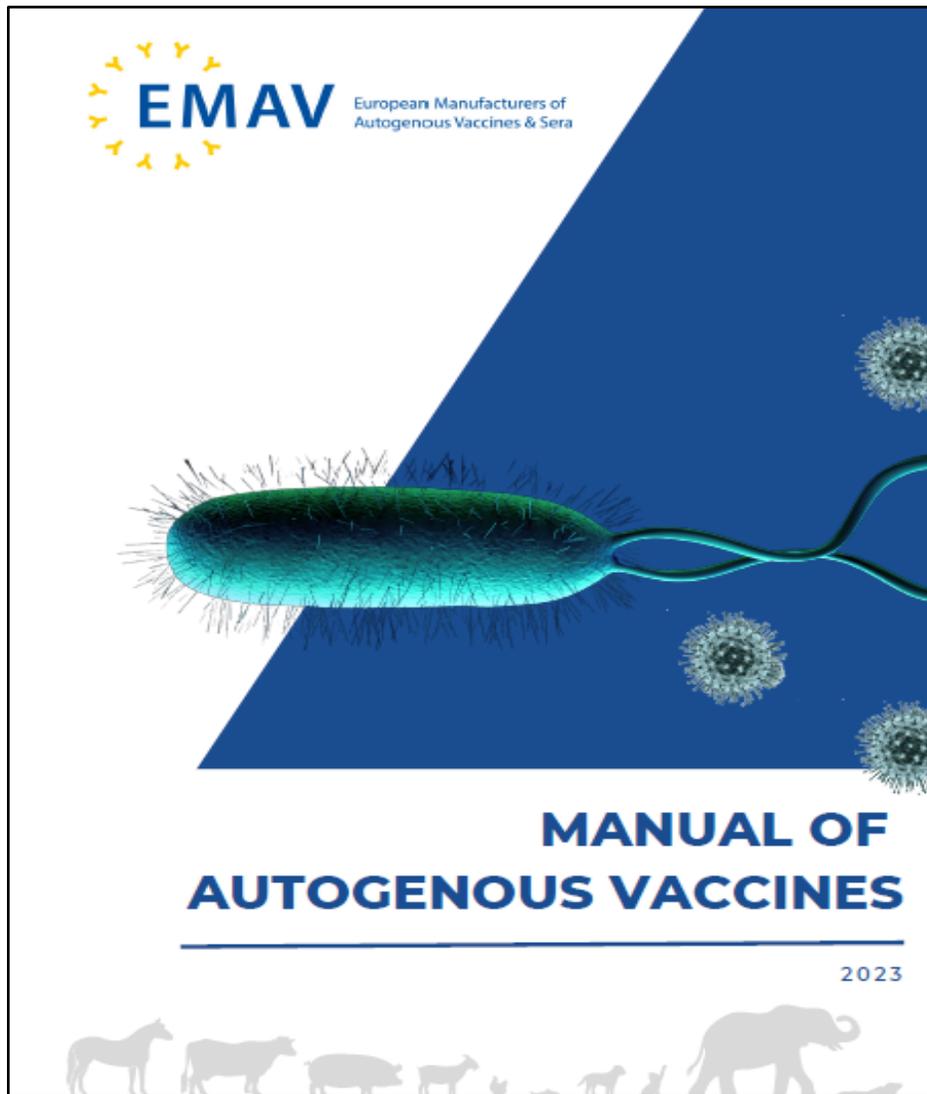


EMVA Proposal: EU-GMP-Annex for Autogenous vaccines

Autogenous vaccines and sera are an important and well-established tool of veterinary medicine to fill the gaps left by licensed vaccines and sera in all categories of animals, contributing to the survival and well-being of livestock, pets, zoo- and exotic animals by protecting against life-threatening infectious, especially rare infectious diseases. Autogenous vaccines are also key to the reduction of use of antimicrobial substances and the need for pharmaceutical treatments in general, for the improvement of animal welfare by science-based prophylactic measures and to the protection of the environment at the same time.

REGULATION (EU) 2019/6 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC defines general conditions for the standardisation and harmonisation of the manufacturing and use of Autogenous vaccines in future.

It defines in Recital 70 "Although inactivated immunological veterinary medicinal products referred to in Article 2(3) should be manufactured in accordance with the principles of good manufacturing practice, detailed guidelines of good manufacturing practice should specifically be prepared for those products since they are manufactured in a way that is different from industrially prepared products. That would preserve their quality without hindering their manufacturing and availability."



Position paper Aquaculture Advisory Council (2018) e MdS-II.ZZ.SS. 2022



Relevance of the availability of effective vaccines in aquaculture

Position Paper – February 2018

 The Aquaculture Advisory Council (AAC) gratefully acknowledges EU funding support.

©Courtesy of FAO Aquaculture Photo Library



Proposta degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali: allegato EU-GMP per i vaccini autogeni veterinari

Il Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE definisce “parametri elevati di qualità, sicurezza ed efficacia per i medicinali veterinari, per rispondere alle preoccupazioni comuni in merito alla protezione della salute pubblica e della sanità animale nonché dell’ambiente” (considerando 9). Tuttavia, per “i medicinali veterinari immunologici inattivati, fabbricati da patogeni e antigeni ottenuti da un animale o da animali in un’unità epidemiologica e impiegati per il trattamento di tale animale o tali animali nella stessa unità epidemiologica o per il trattamento di un animale o di animali in un’unità per la quale è stata confermata una correlazione epidemiologica” (art.2, comma 3) “dovrebbero essere fabbricati conformemente ai principi della buona pratica di fabbricazione, gli orientamenti dettagliati sulla buona pratica di fabbricazione dovrebbero essere elaborati in modo specifico per tali prodotti in quanto essi sono fabbricati in modo diverso dai medicinali preparati industrialmente. Ciò ne preserverebbe la qualità senza ostacolarne la fabbricazione e la disponibilità.” (considerando 70).

Lavoro di squadra di tutti gli I.ZZ.SS.

● GMP per vaccini stabulogeni....in progress

Adapted GMP principles for inactivated veterinary autogenous vaccines

Considerations and Rationale

Inactivated Veterinary Autogenous Vaccines (AV) are inactivated immunological veterinary medicinal products which are manufactured from pathogens and antigens obtained from an animal or animals in an epidemiological unit and used for the treatment of that animal or those animals in the same epidemiological unit or for the treatment of an animal or animals in a unit having a confirmed epidemiological link. (art. 2 (3) 2019/6). Although inactivated immunological veterinary medicinal products (AV) should be manufactured in accordance with the principles of good manufacturing practice, detailed guidelines of good manufacturing practice should specifically be prepared for those products since they are manufactured in a way that is different from industrially prepared products. That would preserve their quality without hindering their manufacturing and availability. (Recital 70 of Reg. (EU) 2019/6).

The separation of measures of GMP for AVs takes into account recital 70. The aims named in recital 5 of Reg. (EU) 2019/6 to reduce the administrative burden, enhance the internal market and increase the availability of veterinary medicinal products, while guaranteeing the highest level of public and animal health and environmental protection, support this approach.

Speriamo bene.....grazie dell'attenzione



La spada di Damocle (Anfiteatro romano di Siracusa).