



**ATTI E MATERIALE RELATIVI ALL'AUDIZIONE DEL DIRETTORE GENERALE DI AIFA  
ALLA COMMISSIONE IGIENE E SANITA' DEL SENATO**

**ROMA, 09/12/2021**

Roma, 15/12/2021

## Gruppo Fdi

### 1. Quali sono le azioni dell'AIFA per: la tutela dei minori vaccinati/vaccinandi da rischio miocarditi; il rafforzamento della farmacovigilanza

In generale occorre premettere che lo studio delle reazioni avverse associate ad un farmaco o a un vaccino è un processo continuo che, a partire dalle prime segnalazioni, può portare, tra l'altro, agli studi di farmacoepidemiologia e alla valutazione quantitativa del rischio. In particolare, le valutazioni di farmacovigilanza si articolano su tre livelli:

1. segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*signal detection*): costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso di tutti i farmaci disponibili sul territorio nazionale. In Italia è operativa la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci.
2. valutazioni osservato/atteso per singole tipologie di eventi (*signal refinement*): si rendono necessarie per studiare i segnali di sicurezza riguardanti una possibile associazione tra un evento avverso ed un vaccino e permettono di confrontare la frequenza con cui, in una determinata finestra temporale, un evento si osserva in relazione alla vaccinazione, rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si osserva nella popolazione generale. Questo tipo di analisi, per quanto preliminare, consente di identificare la possibilità di una potenziale associazione, che in quel caso sarebbe da approfondire ulteriormente.
3. studi analitici *ad hoc* da alrge databases amministrativi con record-linkage farmaci/vaccini con ricoveri e mortalità (*signal validation e risk quantification*) per la stima effettiva dell'incidenza, da cui si arriva alla stima dei casi aggiuntivi attribuibili ad ogni singolo vaccino rispetto alla incidenza di base o naturale.

Inoltre, si precisa che la valutazione delle reazioni avverse avviene tramite uno scambio di informazioni a livello globale innanzitutto europeo ma anche statunitense. Ad esempio nel momento in cui AIFA ha autorizzato la vaccinazione nei bambini 5-11 anni, sono stati valutati anche i dati di farmacovigilanza derivati dal data-base VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) in utilizzo in USA dove a quel momento erano stati vaccinati oltre 3 milioni di bambini e non erano emersi segnali di farmacovigilanza.

Per quanto riguarda nello specifico il fenomeno delle miocarditi/pericarditi, quest'ultimo è ampiamente attenzionato in maniera continuativa da EMA che ha recentemente reso note le conclusioni della procedura di revisione delle evidenze sul rischio di miocardite e pericardite con vaccini a mRNA tenendo in considerazione anche i dati relativi alla popolazione adolescente (>12 anni) (*Allegato 1*). Sulla base dei dati esaminati, il PRAC (Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza dell'EMA) ha stabilito che il rischio per entrambi questi eventi è complessivamente "molto raro". Inoltre, i dati mostrano che l'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione è maggiore nei maschi più giovani. La miocardite e la pericardite possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e la maggior parte dei casi si sono manifestati entro 14 giorni, più spesso dopo la seconda somministrazione. Il PRAC ha pertanto raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto per riflettere tali dati. Sulla base dei dati valutati l'EMA ha pertanto confermato che i benefici di tutti i vaccini COVID-19 autorizzati continuano a superare i rischi, considerato il rischio di malattia da COVID-19 e complicazioni correlate, poiché le prove scientifiche dimostrano che essi riducono i decessi e i ricoveri ospedalieri dovuti al COVID-19.

Infine, si segnala che in Italia, oltre alle attività di farmacovigilanza attiva che avvengono in coordinamento con gli altri paesi dell'EU, sono in corso approfondimenti in collaborazione con l'ISS che consentiranno anche di avere dati più puntuali ed accurati proprio su esiti quali le miocarditi e le pericarditi (già a partire da dicembre 2021 o gennaio 2022). L'AIFA ha infatti in atto una convenzione con l'ISS per studi di

farmacovigilanza attiva da *data-linkage* su popolazione speciali quali i soggetti in trattamento dialitico e i soggetti ricoverati nelle RSA e sui rischi di miocardite/pericardite.

## **2. Quali sono le motivazioni a supporto della decisione di AIFA su vaccino Comirnaty per la fascia di età 5-11 anni**

Il parere della CTS ha tenuto conto della complessità della decisione considerando nel dettaglio i seguenti aspetti:

- studio registrativo che ha rappresentato la base dell'autorizzazione rilasciata da EMA;
- dati di farmacovigilanza raccolti negli USA a seguito della somministrazione di Comirnaty in bambini di 5-11 anni;
- dati relativi all'andamento di contagi ed ospedalizzazioni nella fascia di età 5-11 anni.

Per la fascia di età in oggetto il vaccino è commercializzato ad una dose ridotta (1/3 del dosaggio autorizzato per adolescenti ed adulti) e con una formulazione specifica. La scheda di somministrazione si basa sull'uso di 2 dosi a 3 settimane di distanza.

Lo studio registrativo nella popolazione 5-11 anni ha mostrato un'efficacia nella riduzione delle infezioni sintomatiche da SARS-CoV-2 pari al 90,7% rispetto al placebo e la non-inferiorità della risposta immunologica rispetto a quanto osservato nella popolazione 16-25 anni. Per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza lo studio non ha evidenziato eventi avversi gravi correlati al vaccino e in particolare, nei 3.100 bambini vaccinati, non sono stati osservati, almeno nel follow up a breve termine attualmente disponibile, casi di anafilassi o miocarditi/pericarditi.

I dati di farmacovigilanza relativi ai circa 3.300.000 bambini di 5-11 anni già vaccinati, prevalentemente con una dose, negli Stati Uniti, ancorché riguardanti un periodo di osservazione di breve durata (media di 16 giorni), non evidenziano al momento nessun segnale di allerta in termini di sicurezza. Si sottolinea che tale intervallo di osservazione, sebbene breve, è comunque informativo in quanto, come detto, la maggior parte delle miocarditi avviene nel giro dei primi 14 giorni e in particolare il tempo medio di insorgenza è di circa 5 giorni.

I dati disponibili nei rapporti dell'ISS mostrano nelle ultime settimane un chiaro incremento del numero di contagi nella popolazione di 5-11 anni di età, ove si osserva l'aumento maggiore in assoluto rispetto a ogni altra fascia anagrafica. Tale osservazione può essere ovviamente spiegata con il fatto che i bambini di età <12 anni non sono stati fino a questo momento sottoposti a vaccinazione. I dati suddetti mostrano inoltre che nei contagiati di questa fascia di età il tasso di ospedalizzazione è pari a circa 6/1.000, mentre quello di ricovero in terapia intensiva è di circa 1,4/10.000. Un recente rapporto ECDC ([https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TGU-20211119-1925\\_final-for-publication.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TGU-20211119-1925_final-for-publication.pdf)) dimostra, inoltre, che la maggior parte dei bambini di 5-11 anni ospedalizzati per COVID non presentava alcun fattore di rischio.

La CTS si è quindi soffermata sui seguenti aspetti:

- considerazioni in merito all'opportunità di vaccinare bambini: sebbene l'infezione da SARS-CoV-2 abbia decorso generalmente più benigno nei bambini, in alcuni casi essa può essere associata a conseguenze gravi sia a breve che a lungo termine. Nella popolazione pediatrica, ad esempio, è stato osservato il rischio di sviluppare la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-c o Multi-Organ Inflammatory Syndrome in Children) a seguito dell'infezione con un picco di incidenza intorno ai 9 anni di età. Tale sindrome, pur essendo rara (finora osservata con una incidenza di 3 per 10.000 soggetti sotto i 21 anni), rappresenta una condizione clinica grave che richiede spesso il ricovero in terapia intensiva.
- considerazioni in merito all'efficacia e alla sicurezza del vaccino nei bambini di 5-11 anni: I dati disponibili al momento e derivanti sia dallo studio registrativo che dal database di farmacovigilanza americano non

evidenziano particolari problemi di sicurezza. I dati dello studio registrativo mostrano un elevato livello di efficacia nella popolazione in oggetto.

Oltre all'efficacia nel prevenire il contagio e le relative conseguenze, la vaccinazione comporta benefici di altra natura, quali la possibilità di frequentare la scuola e condurre una vita sociale connotata da elementi ricreativi ed educativi che sono particolarmente importanti per lo sviluppo psichico e della personalità in questa fascia di età. Oltre ai suddetti benefici diretti, la vaccinazione dei bambini comporterebbe un aumento della copertura vaccinale dell'intera popolazione e, quindi, una maggiore protezione anche per i soggetti più fragili di tutte le età, soprattutto se conviventi con i bambini.

Sulla base di quanto sopra riportato, l'AIFA ha approvato l'utilizzo del vaccino nell'intera indicazione pediatrica autorizzata da EMA, raccomandando, per la fascia di età in oggetto, l'uso esclusivo della formulazione pediatrica approvata ad hoc e suggerendo, al fine di evitare possibili errori di somministrazione, l'adozione/implementazione di percorsi vaccinali adeguati per l'età.

## **Gruppo PD**

### **1. Raccolta e registrazione eventi avversi nella vaccinazione di contrasto al COVID-19 e relazioni tra gli eventi avversi registrati e la vaccinazione**

Cfr. risposta alla domanda 1. del gruppo FdI.

### **2. Approfondimento sul vaccino anti COVID-19 ai bambini**

Cfr. risposta alla domanda 2. del gruppo FdI.

## **Gruppo FI**

### **1. Delucidazioni sulla sospensione dell'accesso al "Fondo 5%" per il rimborso dei farmaci orfani**

La sospensione temporanea dell'accesso al "Fondo 5%"<sup>1</sup> si è resa necessaria perché, a fronte di un progressivo decremento delle risorse allocate annualmente in tale Fondo (tanto che lo stesso si è dimezzato passando da poco più di 20 milioni resi disponibili nell'anno 2010 a circa 10,5 milioni nel 2021), si è assistito nel corso del tempo ad un costante incremento delle richieste di accesso al Fondo anche per intere casistiche ben identificate di pazienti piuttosto che per richieste nominali in condizioni eccezionali.

La sospensione temporanea ha avuto una durata di circa 2 settimane, e già il 30 novembre 2021 AIFA, con una nota indirizzata agli Assessorati regionali alla Sanità, ha comunicato la riapertura del Fondo 5% e la definizione di nuovi criteri di accesso (Allegato 2).

Le nuove modalità di accesso al Fondo mirano a tutelare la sostenibilità di uno strumento concepito dal legislatore per consentire l'accesso a medicinali non ancora commercializzati in Italia e che rappresentano una speranza di cura per pazienti affetti da malattie rare e gravi, ovvero il trattamento di casi singoli caratterizzati da un bisogno terapeutico importante o massimo.

---

<sup>1</sup> In Fondo AIFA è stato istituito con l'art. 48, comma 19, lett. a) del D.L. n. 269/2003, convertito dalla legge n. 326/2003. Si tratta di un fondo sostenuto da un contributo del 5% sulle spese promozionali delle Aziende farmaceutiche e dedicato per il 50% al rimborso su base nominale di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare o di farmaci che rappresentano una speranza di cura per particolari e gravi patologie

Qualora le richieste dovessero assumere un carattere di uso ripetuto in casi consecutivi, AIFA si attiverà - a seconda della condizione e dello stadio di sviluppo del medicinale – per valutare strategie di accesso alternative, quali la possibilità di inserimento del medicinale nella legge 648/96, o l'avvio di uno studio clinico, o di un programma di uso terapeutico in accordo con la ditta produttrice.

## Gruppo Lega

- 1. In settembre 2021, l'Istituto Superiore di Sanità ha emanato le indicazioni per la "vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento" e viene riportato che su oltre 200.000 vaccinazioni in gravidanza non si sono verificati eventi avversi in numero maggiore rispetto alla popolazione non gravida. I dati disponibili al momento attuale sono uguali? Qual è la posizione rispetto alle dosi booster? Sono indicate? Sono disponibili nuovi dati sulla vaccinazione nel primo trimestre?**

Fin dall'approvazione dei vaccini anti-COVID-19 la gravidanza non è mai stata considerata una controindicazione alla vaccinazione. Nel corso del tempo sono stati progressivamente acquisiti nuovi dati che hanno portato le principali società scientifiche di ostetricia e ginecologia a raccomandare la vaccinazione per la tutela della salute della donna e del bambino. Recentemente ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) si è espressa anche raccomandando la dose booster alle donne in gravidanza (<https://www.acog.org/covid-19/covid-19-vaccines-and-pregnancy-conversation-guide-for-clinicians>).

Con l'aumento dell'uso non è emerso nessun segnale specifico che riguardi l'utilizzo della vaccinazione in gravidanza, e il 22 settembre 2021 l'ISS ha aggiornato le Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento" raccomandando l'estensione dell'offerta vaccinale, con vaccini a mRNA, a tutte le donne in gravidanza nel secondo e terzo trimestre che desiderino vaccinarsi, pur specificando che la vaccinazione può essere considerata in qualsiasi epoca della gravidanza (Allegato 3).

Naturalmente sarà necessario continuare la sorveglianza e questo è uno dei temi specificatamente seguiti anche a livello europeo.

- 2. In Francia i soggetti vaccinati con le formulazioni cinesi possono ottenere il pass sanitario 7 giorni dopo la somministrazione di una dose complementare di un vaccino a mRNA. Qual è la posizione di AIFA per questi soggetti? E a che punto siamo con il riconoscimento di una reciprocità vaccinale? (ad esempio per i lavoratori frontalieri o i cittadini di San Marino). Sappiamo che i vaccinati con Sputnik hanno una deroga fino al 31/12 e poi? Quali sono le indicazioni?**

Le decisioni in materia di green-pass spettano al Ministero della Salute, anche in collegamento con CSS e la Struttura Commissariale. AIFA, per quanto di propria competenza, esamina anche i pareri espressi dal Gruppo Permanente sull'infezione da SARS-CoV-2 del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in data 01/09/2021 e dal Comitato Tecnico Scientifico di cui all'O.C.D.P.C. n. 751 del 2021 nella seduta del 3 settembre 2021, ha espresso (nella seduta del 3/11/2021) il proprio parere favorevole sulla proposta di offrire una dose di richiamo con un vaccino a mRNA ai soggetti che hanno completato un ciclo di vaccinazione primario con i vaccini non approvati in Europa. In assenza di informazioni sia sul livello di efficacia vaccinale che sull'andamento temporale della protezione offerta dai vaccini sopraccitati, si è ritenuto opportuno, al fine di garantire una maggiore protezione del singolo soggetto da forme severe di COVID-19 e, al tempo stesso, ridurre la circolazione del virus, offrire una dose di richiamo a partire da 28 giorni fino ad un massimo di 6 mesi dopo il completamento del ciclo primario. Superato il termine dei 6 mesi dal ciclo primario, così come in caso di mancato completamento dello stesso, dovrebbe essere considerata la possibilità di procedere ad una vaccinazione completa.

*PS. Aggiornando quanto comunicato in sede di audizione, si porta a conoscenza della Commissione che in data 14/12/2021, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, rispondendo a specifico quesito del Ministero della Salute, si è espressa in merito alla prosecuzione del ciclo vaccinale nei soggetti arruolati nelle sperimentazioni con i vaccini Reithera e Takis. Per i soggetti vaccinati con Reithera, a fronte della valutazione dei primi dati trasmessi dalla ditta, si è raccomandato che la dose di richiamo sia effettuata a distanza di almeno 5 mesi dall'ultima dose ricevuta, con un vaccino a mRNA nei dosaggi autorizzati dall'EMA per le dosi booster. Per il vaccino Takis, in assenza di informazioni sufficienti su immunogenicità ed andamento temporale della protezione offerta, e in considerazione del fatto che tale vaccino si fonda su un meccanismo completamente diverso da quelli attualmente in uso, si è invece ritenuto opportuno adottare la stessa strategia stabilita per i soggetti vaccinati con prodotti non approvati in Europa.*

**3. Come AIFA intende valutare la necessità di ulteriori boost (dopo la terza dose)? Osservando il modello Israele/USA? Avviando studi sul declino dell'immunità (anticorpi neutralizzanti e non, memoria cellulare)?**

Su argomenti come questi saremo in contatto con le agenzie regolatorie FDA ed EMA, pur riconoscendo che si tratta anche di decisioni che vanno oltre le indicazioni regolatorie.

Per quanto riguarda l'AIFA, come per ogni decisione, le valutazioni prenderanno in considerazione tutte le evidenze disponibili.

Relativamente alla valutazione del declino dell'immunità, si tratta di uno degli argomenti sui quali ci sono in corso numerosi studi avviati in molti paesi. In particolare, anche in Italia ci sono alcuni studi, sia internazionali che nazionali, che valutano la risposta immunitaria al vaccino. La CTS di AIFA ha già auditato i responsabili scientifici di alcuni di questi studi in occasione della decisione in merito alla dose booster e ogni aggiornamento sarà prontamente tenuto in considerazione.

**4. Come intende AIFA affrontare il tema della possibile necessità di somministrare il vaccino con richiami/booster periodici programmati?**

Cfr. risposta alla domanda n. 3

**5. AIFA sta raccogliendo dati sul rapporto efficacia/eventi avversi della vaccinazione bivalente (anti COVID e anti influenzale) per capire se sia raccomandabile unica somministrazione in rapporto al distanziamento fra somministrazioni?**

La decisione di consentire la co-somministrazione dei vaccini anti-COVID e antinfluenzale è stata una decisione congiunta Ministero della Salute, AIFA, CSS, e ISS, in quanto non si tratta di una decisione strettamente regolatoria.

Sebbene infatti nelle schede tecniche dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 autorizzati da EMA non siano presenti, ad oggi, indicazioni relative alla loro somministrazione concomitante con altri vaccini, tenuto conto anche delle indicazioni espresse dalle principali autorità di Sanità Pubblica internazionali e relativi Comitati Consultivi (US-CDC, Canadian National Advisory Committee on Immunization -NACI-, Public Health England), e dei dati preliminari relativi alla co-somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, è stato consentito di programmare la somministrazione dei due vaccini, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, nella medesima seduta vaccinale, fermo restando che una eventuale

manca di disponibilità di uno dei due vaccini non venga utilizzata come motivo per procrastinare la somministrazione dell'altro.

È altresì possibile effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l'eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali può essere considerata valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2.

Al momento non è emerso alcun segnale che possa mettere in discussione questa pratica, verranno tuttavia condotti approfondimenti. Anche in questo senso, gli studi in corso con ISS potrebbe approfondire questo aspetto.

**6. A fronte dei dati attuali di mortalità per COVID, come si intende diffondere maggiormente la cultura e le buone pratiche per utilizzare meglio le terapie con anticorpi monoclonali (posto che siano efficaci anche in caso di prevalenza della variante omicron) e ancor più molnupiravir e paxlovid (e quando saranno davvero disponibili?)**

Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali l'AIFA ne ha già consentito l'utilizzo in tutti i pazienti con infezione a rischio di progressione (popolazione per la quale è stata dimostrata la loro efficacia). Si specifica che l'AIFA, per uno dei trattamenti monoclonali (l'associazione casirivimab/imdevimab), ha approvato anche l'utilizzo, sulla base dello studio indipendente Recovery, anche in specifiche popolazioni di soggetti ospedalizzati per indicazioni non ancora autorizzate in sede europea. Sono inoltre in corso approfondimenti per un possibile utilizzo degli anticorpi monoclonali in profilassi rivolta a pazienti ad alto rischio che non hanno avuto una risposta anticorpale alla vaccinazione (es. pazienti onco-ematologici in trattamento immunosoppressivo e pazienti trapiantati).

Per quanto riguarda gli antivirali, da comunicazioni delle aziende interessate, saranno disponibili dall'inizio di gennaio per molnupiravir e tra gennaio e febbraio per paxlovid.

Per il medicinale molnupiravir, a cui è stato dato un preliminare parere positivo, si è reso necessario un ulteriore approfondimento perché i dati dell'analisi finale dello studio hanno mostrato una riduzione di efficacia (30% di efficacia dal 9.7% al 6.8% di ricoveri su oltre 1400 pazienti) rispetto a quanto emerso nell'*interim analysis* precedentemente comunicata (efficacia del 50% di riduzione dal 14% al 7% di ricoveri su circa 750 pazienti).

Per il medicinale paxlovid i dati disponibili sembrano più coerenti nel confermare una buona/alta efficacia antivirale.

Entrambi gli antivirali sono in corso di valutazione all'EMA.

*PS. Aggiornando quanto comunicato in sede di audizione, si porta a conoscenza della Commissione che in data 13/12/2021, è stato pubblicato in GU n. 295 il Decreto 26 novembre 2021 del Ministero della Salute relativo all'autorizzazione alla temporanea distribuzione dei farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid.*

**7. Nella vaccinazione dei bambini 5-11 anni, si intende iniziare dai bambini "fragili" (con patologie già diagnosticate), in base a criteri di età o sarà una pratica generalizzata?**

L'AIFA ha approvato l'utilizzo del vaccino nell'intera indicazione pediatrica autorizzata da EMA. Nella Circolare 0056429-07/12/2021-DGPRES-DGPRES-P del Ministero della Salute (Allegato 4) che recepisce il parere

di AIFA è esplicitato che “è possibile procedere con l’inclusione di tale fascia di età nel programma di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19, tenendo in considerazione le priorità già definite nel documento “Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”, di cui al DM del 12 Marzo 2021, con particolare riferimento alla categoria “elevata fragilità””.

**8. Il 24/11 l’EMA ha approvato l’uso del vaccino Comirnaty nei bambini tra 5 e 11 anni con indicazione ad eseguire 10 mcg (ovvero 1/3 della dose prevista per gli adulti), due somministrazioni intramuscolari a tre settimane l’una dall’altra. Analogamente agli adulti, la prima dose potrà essere somministrata contemporaneamente ad altri vaccini inattivati (ad esempio antipolio, antidifterica, antitetanica, antinfluenza etc) oppure a 14gg da vaccini con virus attenuato (ad esempio antimorbillo, anti rosolia, etc). Le indicazioni fornite da AIFA saranno le stesse?**

Al momento non ci sono evidenze per cambiare le indicazioni già fornite nella Circolare del Mds 0044591-02/10/2021-DGPRES-DGPRES-P (cfr. risposta alla domanda 5.).

**9. Nel “nono rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19” vengono riportate 101.110 segnalazioni su un totale di 84.010.605 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 120 ogni 100.000 dosi), di cui l’85,4% riferite a eventi non gravi; le segnalazioni gravi corrispondono al 14,4% del totale, con un tasso di 17 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate. Per la dose booster è riportata solo una segnalazione, a fronte di circa 46.000 dosi somministrate. Alla luce di questo, la pubblicazione del rapporto AIFA diventa trimestrale anziché mensile. Tuttavia data l’esiguità del numero di segnalazioni relative alla terza dose, non sarebbe più opportuno mantenerlo ancora mensile?**

Al momento, né a livello MEA né a livello italiano, non c’è nessun segnale di sicurezza specifico sulle terze dosi. Ogni eventuale nuovo segnale verrebbe comunque prontamente comunicato indipendentemente dal fatto che il report venga mantenuto mensile o trimestrale.

La ragione che ha portato alla proposta di pubblicare il report con cadenza trimestrale era legata all’esigenza di voler rappresentare al meglio la sintesi dei risultati degli studi condotti a livello internazionale e non solo i conteggi derivanti dalle segnalazioni spontanee. In particolare, è previsto che il prossimo rapporto trimestrale debba avere un approfondimento su studi ad hoc internazionali più utili per stimare e quantificare l’effetto su eventi avversi molto rari.

L’Agenzia è comunque aperta a suggerimenti da parte di questa Spettabile Commissione in merito alle modalità e tempistiche di pubblicazione dei report.

**10. AIFA sta osservando ed eventualmente promuovendo studi sui vaccini alternativi agli attuali (mRNA), tipo vaccini proteici (Novavax) o con virus inattivato?**

AIFA sta attivamente partecipando alla valutazione in sede EMA dei nuovi vaccini in corso di studio.

In particolare per Novavax è attesa l’opinione del CHMP nel corso del mese di dicembre 2021.

Si ribadisce che tutte le procedure comunitarie relative ai vaccini (e ai farmaci) per COVID-19 vedono l’Agenzia massimamente coinvolta e costantemente impegnata a renderli prontamente disponibili in Italia.



**11. È ipotizzabile una revisione dell'utilizzo di Astra Zeneca?**

Al momento non sono emerse nuove evidenze che possano modificare l'attuale ruolo nella campagna vaccinale di questo vaccino.

**12. AIFA ha valutato l'evidenza che i disegni degli studi sui vaccini nei bambini sono stati non solo finanziati ma predisposti da Pfizer? E il via libera è stato dato in base al criterio dell'efficacia sul singolo o sulla riduzione di circolazione del virus e quindi protezione della comunità?**

Come per tutti i prodotti medicinali le autorizzazioni da parte delle agenzie regolatorie si basano sulla valutazione del Dossier presentato dalle aziende. Cionondimeno, soprattutto nel caso di farmaci e vaccini anti-COVID-19, l'Agenzia ha sempre tenuto in conto, nelle proprie valutazioni, tutte le evidenze disponibili anche da studi non finanziati dalle Aziende e non inclusi nei dossier autorizzativi. Al riguardo, preme ribadire che l'AIFA ha sempre considerato tutte le evidenze, anche valutando e promuovendo studi indipendenti.

In merito alla valutazione dell'efficacia vaccinale, si precisa che, come per tutti i vaccini, essa viene considerata sulla base dei dati derivanti dagli studi clinici autorizzativi. Nel caso dei vaccini anti-COVID la valutazione si basa sui benefici diretti per i vaccinati e quindi sulla riduzione della probabilità di contrarre un'infezione sintomatica e non in termini di protezione della comunità ("effetto gregge").

**13. L'autorizzazione da parte di FDA dell'utilizzo dei vaccini modifica il tema del consenso informato che viene richiesto prima della somministrazione? Apre o meno all'obbligatorietà della vaccinazione?**

Il vaccino Comirnaty ha ricevuto una autorizzazione "piena" da FDA per la popolazione  $\geq 16$  anni mentre per la popolazione 5-15 anni rimane in vigore una Emergency Use Authorization (EUA).

Per quanto riguarda gli aspetti di competenza dell'Agenzia, l'autorizzazione da parte di FDA non modifica le conoscenze alla base delle decisioni riguardanti il consenso informato e/o il dibattito in merito all'obbligatorietà.

**ULTERIORI CONSIDERAZIONI EMERSE A SEGUITO DELLA DISCUSSIONE:**

- Osservazioni in merito alla non opportunità di citare, nel parere reso in merito alla vaccinazione nei bambini, anche aspetti sociali

AIFA ribadisce che il parere si basa sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale che si è dimostrato favorevole per efficacia e sicurezza e che è stato fondato sulla valutazione dei dati dello studio registrativo che ha rappresentato la base dell'autorizzazione rilasciata da EMA, dei dati di farmacovigilanza raccolti negli USA a seguito della somministrazione di Comirnaty in bambini di 5-11 anni e dei dati relativi all'andamento di contagi ed ospedalizzazioni nella fascia di età 5-11 anni.

La considerazione di natura sociale era aggiuntiva e non centrale ma culturalmente appropriata. E' infatti innegabile che, oltre all'efficacia nel prevenire il contagio e le relative conseguenze, la vaccinazione comporta benefici di altra natura, quali la possibilità di frequentare la scuola e condurre una vita sociale connotata da elementi ricreativi ed educativi che sono particolarmente importanti per lo sviluppo psichico e della personalità in questa fascia di età. Oltre ai suddetti benefici diretti, la vaccinazione dei bambini

comporterebbe un aumento della copertura vaccinale dell'intera popolazione e, quindi, una maggiore protezione anche per i soggetti più fragili di tutte le età, soprattutto se conviventi con i bambini.

- Chiarimenti in merito alla vaccinazione eterologa

AIFA ha ribadito che un numero crescente di studi clinici, supportati da prove del mondo reale, ha ora esaminato la possibilità di utilizzare due diversi vaccini COVID-19 1, sia per la prima che per la seconda dose di un ciclo vaccinale primario (vaccinazione primaria eterologa), sia come utilizzo di una terza dose di un diverso vaccino COVID-19 come richiamo da 3 a 6 mesi dopo un ciclo di vaccinazione primaria (booster eterologo). In particolare AIFA ha riferito della recente nota congiunta l'EMA e l'E-CDC con cui le due istituzioni hanno provveduto ad esaminare le prove disponibili per fornire specifiche raccomandazioni e consigli tecnici sulla vaccinazione eterologa contro il COVID-19, sia nel corso primario o come richiamo. In particolare, viene sottolineato che al momento le risultanze provenienti da alcuni studi sulla vaccinazione eterologa suggeriscono che la combinazione di vaccini con vettori virali e vaccini mRNA produce buoni livelli di anticorpi contro il virus COVID-19 (SARS-CoV-2) e una risposta delle cellule T più elevata rispetto all'utilizzo dello stesso vaccino (vaccinazione omologa) e questo sia in regime primario che di richiamo con una tolleranza generalmente buona.

Si specifica che in Italia tali opzioni erano già state rese disponibili sulla base dei dati delle evidenze scientifiche che si andavano accumulando in merito.

### **Elenco degli Allegati:**

- **Allegato 1.** Highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) 29 novembre - 2 dicembre 2021
- **Allegato 2.** Criteri di accesso al Fondo AIFA 5% (D.L. n. 269/2003, convertito dalla legge n. 326/2003) successivamente integrato dalla Legge 10 novembre 2021 n. 175 sulla cura delle malattie rare e procedure operative
- **Allegato 3.** ISS - Indicazioni ad interim su "Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento"
- **Allegato 4.** Circolare 0056429-07/12/2021-DGPRES-DGPRES-P recante "Estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (BioNTech/Pfizer) per la fascia di età 5-11 anni"