



In merito ai chiarimenti richiesti dal Consiglio di Giustizia amministrativa per la regione siciliana nell'ordinanza sul ricorso n.01272/2021, si forniscono di seguito le risposte per ciascuno dei punti elencati:

1.a Le modalità di valutazione di rischi e benefici operata, a livello generale, anche sulla base dell'anamnesi pre-vaccinale;	2
1.b Se vengano consigliati all'utenza test pre-vaccinali, anche di carattere genetico. ..	5
1.c Chiarimenti sugli studi ed evidenze scientifiche (anche eventualmente emerse nel corso della campagna vaccinale) sulla base dei quali venga disposta la vaccinazione a soggetti già contagiati dal virus	5
1.d Con riferimento al primo quesito, se ai medici di base siano state fornite direttive prescrivendo loro di contattare i propri assistiti ai quali, eventualmente, suggerire test pre-vaccinali	11
1.e Modalità in virtù delle quali venga data comunicazione al medico di base dell'avvenuta vaccinazione spontanea di un proprio assistito (presso hub vaccinali e simili)	11
2) le modalità di raccolta del consenso informato	11
2.1. Quanto al secondo quesito, si richiedono chiarimenti circa la documentazione offerta alla consultazione dell'utenza al momento della sottoscrizione del consenso informato	11
2.2. chiarimenti circa il perdurante obbligo di sottoscrizione del consenso informato anche in situazione di obbligatorietà vaccinale	12
3. a) L'articolazione del sistema di monitoraggio, che dovrebbe consentire alle istituzioni sanitarie nazionali, in casi di pericolo per la salute pubblica a causa di effetti avversi, la sospensione dell'applicazione dell'obbligo vaccinale	12
3. b) chiarimenti sui dati relativi ai rischi ed eventi avversi raccolti nel corso dell'attuale campagna di somministrazione e sulla elaborazione statistica degli stessi (in particolare, quali criteri siano stati fissati, e ad opera di quali soggetti/istituzioni, per raccogliere i dati su efficacia dei vaccini ed eventi avversi)	13
3. c) chiarimenti circa i criteri di raccolta ed elaborazione dei dati e la dimensione territoriale, se nazionale o sovranazionale; chi sono i soggetti ai quali confluiscono i dati e modalità di studio), e sui dati relativi alla efficacia dei vaccini in relazione alle nuove varianti del virus	16
3.1. con riferimento al terzo quesito, si richiede la trasmissione dei dati attualmente raccolti dall'amministrazione in ordine all'efficacia dei vaccini, con specifico riferimento al numero dei vaccinati che risultino essere stati egualmente contagiati dal virus (ceppo originario e/o varianti), sia il totale sia i numeri parziali di vaccinati con una due e tre dosi; i dati sul numero di ricovero e decessi dei vaccinati contagiati; i dati di cui sopra comparati con quelli dei non vaccinati	17



4) articolazione della sorveglianza post-vaccinale e sulle reazioni avverse ai vaccini, avuto riguardo alle due forme di sorveglianza attiva (con somministrazione di appositi questionari per valutare il risultato della vaccinazione) e passiva (segnalazioni spontanee, ossia effettuate autonomamente dal medico che sospetti reazioni avverse)	19
4.1. Con riferimento al quarto quesito, si chiede di conoscere se sia demandato ai medici di base	21
4.1.1. di comunicare tutti gli eventi avversi (letali e non) e patologie dai quali risultino colpiti i soggetti vaccinati, ed entro quale range temporale di osservazione	22
4.1.2. di comunicare solo eventi avversi espressamente elencati in direttive eventualmente trasmesse ai sanitari.....	22
4.1.3. se sia a discrezione dei medici di base comunicare eventi avversi che, al loro giudizio, possano essere ricollegabili alla vaccinazione	22
4.2. si richiede, altresì, di specificare con quali modalità i medici di base accedano alla piattaforma per dette segnalazioni, chi prenda in carico dette segnalazioni, da chi vengano elaborate e studiate.....	23

1.a Le modalità di valutazione di rischi e benefici operata, a livello generale, anche sulla base dell'anamnesi pre-vaccinale;

In linea generale, deve essere sottolineato che la valutazione rischio-beneficio ha inizio nella fase pre-autorizzativa del vaccino. Tra le varie agenzie che si occupano di farmaci a livello internazionale, (Food and Drug Administration - FDA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA, Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS), l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) svolge un ruolo importante nel consentire lo sviluppo, la valutazione scientifica, l'approvazione e il monitoraggio dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 nell'Unione Europea (UE). I vaccini per COVID-19 sono stati e vengono tuttora sviluppati, valutati e approvati secondo le attuali linee guida normative e i requisiti legali. Come tutti i medicinali, i vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 sono prima testati in laboratorio (ad esempio tramite studi sulla qualità farmaceutica e studi volti alla verifica preliminare degli effetti nei test di laboratorio e sugli animali) e poi testati su volontari umani nell'ambito di studi clinici rigorosamente condotti. I vaccini COVID-19 possono essere approvati e utilizzati solo se soddisfano tutti i requisiti di efficacia e sicurezza.

Il quadro normativo dell'UE assicura che i vaccini siano approvati solo a seguito della dimostrazione della sussistenza di un bilancio positivo tra rischi e benefici.



Le valutazioni dell'EMA vengono eseguite da comitati scientifici di esperti denominati Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) e Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). L'EMA ha inoltre istituito una task force multidisciplinare COVID-19 (ETF) a supporto dei comitati tecnico-scientifici, che riunisce i principali esperti di tutta la rete europea di regolamentazione dei medicinali per garantire una risposta rapida e coordinata alla pandemia. Quando una valutazione è completa, l'EMA ha la facoltà di raccomandare un'autorizzazione all'immissione in commercio "condizionata", ovvero una approvazione per i farmaci che affrontano bisogni medici insoddisfatti (in particolare quelli da utilizzare in situazioni in cui è necessaria una tempestiva risposta a minacce alla salute pubblica riconosciute dall'OMS o dall'UE), consentendo nel contempo agli sviluppatori di presentare dati supplementari sul vaccino anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è uno strumento che permette alle autorità regolatorie di approvare un farmaco rapidamente e in modo pragmatico in presenza di una necessità urgente, garantendo al contempo che il vaccino approvato soddisfi i rigorosi standard UE quanto a sicurezza, efficacia e qualità, che sia stato prodotto e controllato in strutture approvate e certificate, in linea con gli elevati standard farmaceutici compatibili con la commercializzazione su larga scala, sancendo de facto che tale vaccino non è più "sperimentale".

Tale processo di valutazione non è però da considerarsi concluso con l'immissione in commercio, ma è in continuo aggiornamento, essendo informato, oltre che dai test clinici, anche dai dati raccolti nel corso dell'anamnesi pre-vaccinale. Questa fase si apre con un triage caratterizzato da una serie di domande standard (effettuate di routine per tutte le tipologie di vaccinazione) che vengono poste al soggetto prima della vaccinazione, al fine di individuare patologie/situazioni degne di approfondimento.

Nel suo complesso, l'iter vaccinale è articolato in diverse fasi che comprendono organizzazione, programmazione, svolgimento e monitoraggio delle sedute. La seduta vaccinale è un percorso temporale che inizia con l'apertura del punto vaccinale (hub) e termina con la sua chiusura; generalmente comprende le attività relative alla preparazione della stessa e le seguenti fasi per ogni vaccinando:

- Accoglienza/accettazione del soggetto vaccinando;
- Illustrazione del rapporto rischi/benefici derivante dalla somministrazione del Vaccino;
- Anamnesi pre-vaccinale e raccolta del consenso informato;
- Ricostituzione del vaccino (ove prevista);
- Somministrazione del vaccino;
- Registrazione della vaccinazione;
- Periodo di osservazione post-somministrazione;



Tale iter è il medesimo per tutte le vaccinazioni, compresa la vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. In particolare l'anamnesi (o triage) pre-vaccinale è una pratica standardizzata attraverso la quale è possibile valutare l'eleggibilità del soggetto interessato alla vaccinazione e, più in dettaglio, stabilire la presenza di eventuali controindicazioni, nonché la necessità di precauzioni e avvertenze.

Per **controindicazione**¹ si intende una condizione nel ricevente che aumenta il rischio di gravi reazioni avverse. In tal caso il bilancio rischi/benefici è da considerarsi negativo, conducendo alla decisione di non somministrare il vaccino.

Una **precauzione** è una condizione nel ricevente che può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse o che può compromettere la capacità del vaccino di indurre un'adeguata risposta immunitaria. In generale, quando è presente una precauzione può essere necessario approfondire il singolo caso valutando il rapporto beneficio/rischio.

Infine, un'**avvertenza** è una condizione del ricevente per la quale le vaccinazioni eseguite, pur restando efficaci e sicure, possono interferire con gli effetti di alcuni farmaci di cui è previsto un successivo o contemporaneo utilizzo. Quando si somministra una vaccinazione in presenza di una precauzione, deve essere valutato solo il beneficio/rischio individuale. In caso di precauzione, i principali elementi da valutare per definire il beneficio atteso e il rischio legato alle reazioni avverse della vaccinazione sono:

-per la valutazione del beneficio: il vantaggio della somministrazione del vaccino, la probabilità di contrarre la malattia, la frequenza e gravità delle complicanze della malattia;

- per la valutazione del rischio: la frequenza e gravità delle reazioni avverse (eventi estremamente rari).

Tutto il personale sanitario che esegue una vaccinazione deve verificare la presenza di controindicazioni e/o di precauzioni in ogni persona prima di somministrare qualsiasi vaccino. Questo triage pre-vaccinale può essere effettuato con una serie di precise e semplici domande utilizzando una scheda anamnestica standardizzata, che contiene domande standard valide per tutte le vaccinazioni, a cui si aggiungono alcune domande in funzione del tipo di vaccino che verrà somministrato. L'operatore sanitario, in caso di risposta significativa ad una domanda del triage, deve porre alcune domande che consentono di ottenere le informazioni necessarie per decidere se procedere o meno con la vaccinazione. Inoltre, tra i casi in cui la vaccinazione può risultare non efficace, rientra la popolazione dei soggetti immunodepressi; in questo caso il sistema immunitario dell'ospite, potrebbe non essere in grado di sviluppare un'adeguata risposta immunitaria (e non, quindi, a causa di un potenziale danno da vaccino). Non è necessario misurare la temperatura corporea o eseguire una visita medica prima della vaccinazione, salvo che la persona non appaia ammalata o riferisca una malattia in corso e sia, quindi, opportuno

¹ https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/19_3_web.pdf



valutare se eseguire comunque la vaccinazione. Allo stesso modo non sono richiesti esami di laboratorio o altri accertamenti diagnostici da eseguire di routine prima della vaccinazione.

Le domande del triage pre-vaccinale sono elencate insieme alle indicazioni generali (ALLEGATI 1 e 2) da seguire per ogni domanda.

Si rappresenta che, al riguardo, l'Istituto Superiore di Sanità ha realizzato un corso di formazione a distanza (FAD) per gli operatori impegnati nella campagna vaccinale contro Sars-CoV-2 (ALLEGATO 3), con l'obiettivo di fornire le competenze di base, gli strumenti e i contenuti tecnico scientifici necessari per un'accurata e compiuta valutazione anamnestica e per garantire tutte le fasi della campagna, inclusi la somministrazione in sicurezza dei vaccini e la partecipazione informata del personale sanitario e sociosanitario fornendo tutti gli aggiornamenti relativi alla campagna di vaccinazione (modulo consenso informato, note informative, elenco quesiti triage vaccinale).

1.b Se vengano consigliati all'utenza test pre-vaccinali, anche di carattere genetico (considerato che il corredo genetico individuale può influire sulla risposta immunitaria indotta dalla somministrazione del vaccino);

Non esistono test, inclusi quelli di carattere genetico, che vengano raccomandati come test pre-vaccinali. Sebbene sia noto che la risposta, tanto alle vaccinazioni quanto a qualsiasi trattamento medico, possa variare sulla base delle caratteristiche individuali, incluse quelle relative al corredo genetico, non vi sono al momento evidenze scientifiche che supportino l'esistenza di associazioni tra specifiche caratteristiche genetiche e la risposta individuale alle vaccinazioni in termini di efficacia o sicurezza, ivi inclusa la vaccinazione anti SARS-CoV-2.

1.c Chiarimenti sugli studi ed evidenze scientifiche (anche eventualmente emerse nel corso della campagna vaccinale) sulla base dei quali venga disposta la vaccinazione a soggetti già contagiati dal virus;

Ad oggi, le evidenze scientifiche relative alla durata della protezione indotta da vaccinazione e da precedente infezione da SARS-CoV-2 sono oggetto di numerosi studi e suscettibili di aggiornamenti continui. Negli studi che esaminano la risposta immunitaria di persone precedentemente infettate da SARS-CoV-2, è emerso che gli anticorpi leganti e neutralizzanti persistono per circa 6 mesi dopo l'infezione. Tuttavia, le risposte immunitarie risultano eterogenee nei singoli individui e la durata della protezione conferita da una pregressa infezione rispetto al rischio di un nuovo contagio con sviluppo di malattia COVID-19 non è stata definita. Alcuni studi



hanno dimostrato che i sieri di persone precedentemente infette neutralizzano debolmente e non costantemente diverse varianti^{2,3,4}.

In Italia, secondo quanto emerso dal bollettino epidemiologico prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS)⁵, dal 24 agosto 2021 al 09 febbraio 2022, sono stati segnalati 202.799 casi di reinfezioni pari a 2,9% del totale dei casi notificati e nell'ultima settimana la percentuale di reinfezioni è pari al 3,2% sul totale dei casi segnalati (ALLEGATO 4), dato che risulta abbastanza stabile rispetto alle settimane precedenti. Da un'analisi più approfondita pubblicata nel bollettino epidemiologico aggiornato al 28 dicembre 2021 (ALLEGATO 5), è emerso che la probabilità di contrarre una reinfezione è risultata più elevata nei soggetti non vaccinati rispetto ai soggetti vaccinati con almeno una dose⁵. Tali risultati sono da interpretare in relazione al contesto epidemiologico attuale in cui si registra una circolazione predominante della variante Omicron nel territorio nazionale. Infatti, come riportato dall'indagine rapida del 31 gennaio 2022 condotta dall'Iss e dal Ministero della Salute insieme ai laboratori regionali e alla Fondazione Bruno Kessler (ALLEGATO 6), la variante Omicron risulta predominante, con una prevalenza stimata al 99,1%. Come descritto anche dall'aggiornamento settimanale della OMS del 25 gennaio 2022 (ALLEGATO 7) la variante Omicron ha una maggiore capacità di eludere la risposta immunitaria rispetto alle varianti precedenti, causando re-infezioni in coloro che hanno avuto una precedente infezione e in coloro che sono stati vaccinati. Nel report viene citato uno studio condotto nel Regno Unito che ha rilevato che, rispetto alla variante Delta, il rischio di reinfezione con la variante Omicron era 5,4 volte superiore. Un'analisi recente dei dati provenienti da una rete di 187 ospedali negli Stati Uniti ha rilevato che, tra oltre 7.000 ricoveri per sintomatologia compatibile con COVID-19, in pazienti con precedente infezione o vaccinazione nei precedenti 90-179 giorni, vi era una probabilità 5,5 volte maggiore di diagnosi di COVID-19 tra i pazienti con precedente infezione rispetto ai pazienti completamente vaccinati⁶. Altri studi mostrano che anche una pregressa esposizione a SARS-CoV-2 induce una risposta immunitaria protettiva rispetto al rischio di sviluppare una malattia

² Planas D et al. Reduced Sensitivity of Infectious SARS-CoV-2 Variant B.1.617.2 to Monoclonal Antibodies and Sera from Convalescent and Vaccinated Individuals. *Microbiology*; 2021. doi:10.1101/2021.05.26.445838

³ Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. Published online March 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/336542925>

⁴ Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet*. 2021;397(10273):452-455

⁵ Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. "Covid-19: sorveglianza, impatto delle infezioni ed efficacia vaccinale. Aggiornamento nazionale 02 febbraio 2022"

⁶ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7044e1.htm>



grave in seguito a riesposizione al nuovo Coronavirus⁷. Tuttavia vi sono crescenti evidenze, sia immunologiche che epidemiologiche, che la vaccinazione dopo l'infezione aumenti ulteriormente la protezione contro una possibile reinfezione⁸. Uno studio ha mostrato che nelle persone con pregresso COVID-19, quelle non vaccinate presentano una probabilità 2,3 volte maggiore rispetto alle persone guarite completamente vaccinate di sviluppare nuovamente la malattia⁹. A tale riguardo, le evidenze scientifiche internazionali hanno dimostrato che l'immunità indotta dalla vaccinazione nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 aumenta la risposta umorale e l'attività neutralizzante anticorpale, anche nei confronti delle varianti di SARS-CoV-2. In particolare, nello studio di Wang et al.¹⁰ rispetto ai partecipanti non vaccinati, coloro che avevano ricevuto almeno una dose avevano anticorpi anti-RBD (*receptor binding domain*) plasmatici più elevati e un aumento di quasi 50 volte dell'attività neutralizzante.

In base, quindi, a tali evidenze scientifiche, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Statunitensi raccomandano di offrire la vaccinazione anti COVID-19 a tutti gli individui eleggibili, inclusi coloro che abbiano precedentemente contratto l'infezione e che abbiano sviluppato anticorpi anti SARS-CoV-2.

La stima dell'efficacia protettiva della vaccinazione nei confronti della infezione, tende a diminuire nel tempo, passando dal 63% nei soggetti vaccinati con ciclo completo entro 90 giorni al 39,5% nei soggetti vaccinati con ciclo completo da oltre 120 giorni e risale al 67% dopo la somministrazione di una dose aggiuntiva/booster⁵. Alla luce di quanto sopra riportato, e secondo l'indicazione dell'EMA, anche in caso di precedente infezione da SARS-CoV-2, sintomatica o asintomatica, la vaccinazione è comunque raccomandata; i test sierologici per la determinazione degli anticorpi SARS-CoV-2, condotti al fine di discriminare tra soggetti con precedente infezione o meno, non sono invece indicati prima della vaccinazione.

Lo studio autorizzativo C4951001 per il vaccino Comirnaty (Biontech, Pfizer), invero, ha arruolato anche pazienti con evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, benché in un numero inferiore rispetto al totale dei soggetti arruolati nello

⁷ Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARSCoV-2 infection in humans: A systematic review. PLoS One. 2020;15(12):e0244126. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0244126>

⁸ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html>

⁹ Cavanaugh AM, Spicer KB, Thoroughman D, Glick C, Winter K. Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination — Kentucky, May–June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1081-1083. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7032e1>

¹⁰ <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00708-6>



studio. La descrizione dello studio è disponibile nello European Public Assessment Report (EPAR)¹¹.

Si ribadisce, quindi, come la vaccinazione, anche nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2, fornisca un'ulteriore protezione verso COVID-19 e non comporti rischi aggiuntivi, rispetto ai soggetti che ricevono la vaccinazione e non abbiano contratto una pregressa infezione da SARS-CoV-2. Alcuni recenti studi hanno, del resto, confermato che la combinazione di vaccinazione e infezione, indipendentemente dall'ordine in cui avvengono, fornisce un elevato grado di protezione immunitaria contro il Covid e le sue potenziali varianti.^{12,13}

Ad ogni buon conto, non è noto il livello anticorpale necessario per proteggere l'individuo dall'infezione o re-infezione da SARS-CoV-2. Pertanto, eseguire test di laboratorio volti a misurare il titolo anticorpale non appare utile, ai fini della definizione del rischio individuale.

Si rileva come in uno studio caso-controllo sulle reinfezioni da SARS-CoV-2, condotto recentemente nel Kentucky, i ricercatori abbiano dimostrato come gli individui che avevano avuto un'infezione naturale nel 2020 ed ai quali non era stato successivamente inoculato un vaccino, mostravano una probabilità 2,34 volte maggiore di reinfezione, rispetto agli individui che avevano avuto un'infezione naturale e, poi successivamente, ricevuto un vaccino COVID-19.⁹

Inoltre, corre l'obbligo di osservare come la risposta indotta dai vaccini sia differente e complementare rispetto a quella derivante dall'infezione naturale, e ben possa determinare una protezione maggiore, sia in termini di reinfezione che di gravità e durata della malattia.

Anche nell'ambito di uno studio italiano condotto dall'Istituto Europeo di Oncologia di Milano e pubblicato sulla rivista PlosOne, in cui sono stati esaminati 1.493 individui prima dell'inizio della campagna vaccinale e 2.029 soggetti sottoposti a tutto il ciclo delle due dosi più il richiamo, è emerso che la probabilità di infezione, successiva alla vaccinazione, sia significativamente inferiore rispetto a chi aveva avuto soltanto un precedente contagio (1,47% contro il 3%). Occorre evidenziare, altresì, che la durata media delle infezioni, sulla base del tampone molecolare, nei soggetti vaccinati è stata significativamente più bassa rispetto all'infezione naturale, all'infezione primaria ed alla reinfezione.

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

¹² Bates TA, McBride SK, Leier HC, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol.* 2022 Jan 25:eabn8014. doi: 10.1126/sciimmunol.abn8014. Epub ahead of print. PMID: 35076258.

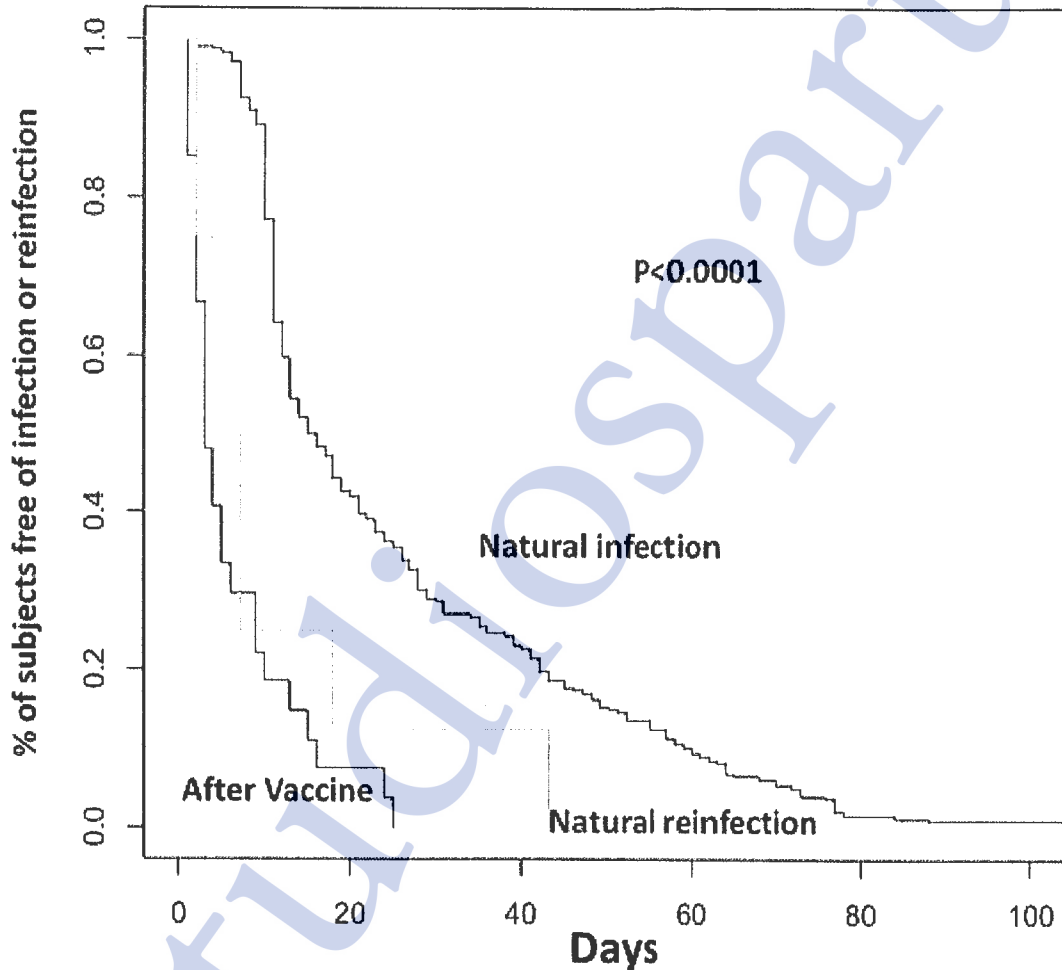
https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abn8014?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

¹³ Schmidt, F., Weisblum, Y., Rutkowska, M. et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>



Inoltre, si evidenzia come tutti gli individui vaccinati abbiano riportato infezioni asintomatiche o pauci-sintomatiche.¹⁴

Tab.1 Tempo delle infezioni da SARS-CoV-2. Curve di Kaplan-Meier delle infezioni naturali (linea nera); reinfezioni naturali (linea verde); infezioni post-vaccino (linea rossa). Valore P, test dei ranghi logaritmici.



Tra le motivazioni idonee a consigliare la vaccinazione anche nei soggetti con pregressa infezione occorre, altresì, considerare la comparsa delle varianti virali, come ad esempio Omicron, che risultano maggiormente trasmissibili, e maggiormente in grado di evadere la risposta immune. Contro tale varianti la somministrazione della dose booster è necessaria per ottenere una protezione adeguata.¹⁵ Numerose evidenze di letteratura hanno documentato che il rischio di

¹⁴ Ronchini C, Gandini S, Pasqualato S, Mazzarella L, Facciotti F, Mapelli M; IEO Covid Team, Frige' G, Passerini R, Pase L, Capizzi S, Mastrilli F, Orecchia R, Natoli G, Pelicci PG. Lower probability and shorter duration of infections after COVID-19 vaccine correlate with anti-SARS-CoV-2 circulating IgGs. PLoS One. 2022 Jan 31;17(1):e0263014. doi: 10.1371/journal.pone.0263014. PMID: 35100309; PMCID: PMC8803178.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263014>

¹⁵ Omer SB, Malani PN. Booster Vaccination to Prevent COVID-19 in the Era of Omicron: An Effective Part of a Layered Public Health Approach. JAMA. Published online January 21, 2022. doi:10.1001/jama.2022.0892



reinfezione con Omicron è maggiore rispetto al rischio di reinfezione con varianti precedenti.

A fronte di questi indiscussi vantaggi, la vaccinazione di soggetti già guariti dal COVID-19 non ha determinato, nei diversi setting di farmacovigilanza sia passiva che attiva, a livello nazionale come internazionale, alcun segnale di sicurezza, neanche relativamente all'unico potenziale rischio rappresentato dalle reazioni tipo ADE (*Antibody-Dependent Enhancement* o potenziamento anticorpo-dipendente).

In considerazione delle evidenze sopra descritte e dei benefici che ne derivano, si precisa come tutte le principali linee guida internazionali raccomandino la vaccinazione anche nei soggetti che abbiano avuto una precedente infezione da SARS-CoV-2.^{16, 17}

È quindi evidente la rilevanza ai fini della salute pubblica del completamento del ciclo primario e della somministrazione della dose booster, anche dopo una guarigione da COVID-19, al fine di diminuire la probabilità dei soggetti precedentemente contagiati di reinfettarsi. Anche se l'efficacia vaccinale non è pari al 100%, (ma del resto nessun vaccino ha una tale efficacia), l'elevata circolazione del virus SARS-CoV-2, rende comunque rilevante la quota di casi prevenibile, analogamente a quanto si verifica ogni anno con il vaccino anti-influenzale la cui somministrazione è raccomandata in moltissimi Paesi ad una vasta proporzione della popolazione (operatori sanitari, anziani, bambini, in gravidanza, in caso di comorbidità, in caso di contatto frequente con il pubblico, etc.), riducendo il rischio di influenza dal 40 al 60% nella popolazione generale^{18,19}.

Alla luce quindi delle evidenze disponibili attualmente, la vaccinazione contro COVID-19 rimane una strategia prioritaria per ridurre l'impatto della pandemia di COVID-19 e, nonostante con la variante Omicron si sia in buona parte ridotta l'efficacia vaccinale contro l'infezione e la malattia sintomatica, l'efficacia del vaccino contro malattia grave, ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e morte rimane molto elevata²⁰.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788487>

¹⁶ NACI (National Advisory Committee on Immunization) Rapid response: Updated guidance on COVID-19 vaccination timing for individuals previously infected with SARS-CoV-2. Published: February 4, 2022

<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/naci-rapid-response-updated-guidance-covid-19-vaccination-timing-individuals-previously-infected-sars-cov-2.pdf>

¹⁷ CDC Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#CoV-19-vaccination>

¹⁸ <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html>

¹⁹ <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>

²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further spread and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the EU/EEA, 19th update - 27 January 2022. ECDC: Stockholm; 2022

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-omicron-risk-assessment-further-emergence-and-potential-impact>



1.d Con riferimento al primo quesito, se ai medici di base siano state fornite direttive prescrivendo loro di contattare i propri assistiti ai quali, eventualmente, suggerire test pre-vaccinali;

Poiché non esistono test che siano raccomandati di routine come test pre-vaccinali, come già chiarito al punto 1.b, non sono, conseguentemente, state fornite direttive in tal senso ai medici di base.

1.e Modalità in virtù delle quali venga data comunicazione al medico di base dell'avvenuta vaccinazione spontanea di un proprio assistito (presso hub vaccinali e simili);

In tutte le regioni/P.A. italiane, i dati dei cittadini che effettuano una qualsiasi vaccinazione vengono registrati all'interno dell'anagrafe vaccinale regionale informatizzata. All'interno di questo database possono accedere tutti i medici di medicina generale che partecipano alla campagna vaccinale. Questi dati vengono anche inseriti nel fascicolo sanitario elettronico di ogni paziente, cui il medico di base può accedere qualora il paziente abbia espresso il consenso.

2) le modalità di raccolta del consenso informato;

Il consenso informato viene raccolto contestualmente al momento dell'anamnesi pre-vaccinale, una volta verificata l'eleggibilità alla vaccinazione. Per la campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 è stato predisposto un apposito modulo il cui ultimo aggiornamento è stato trasmesso alle Regioni con circolare (ALLEGATO 2).

2.1. Quanto al secondo quesito, si richiedono chiarimenti circa la documentazione offerta alla consultazione dell'utenza al momento della sottoscrizione del consenso informato;

Il Ministero della Salute ha messo disposizione delle regioni un modello standard di consenso informato e trasmette puntualmente alle regioni l'aggiornamento delle note informative di ogni singolo vaccino a cura di AIFA.

Il modulo di consenso e le note informative (ALLEGATO 2) sono pubblicate sul portale del Ministero della Salute nella sezione dedicata al Piano vaccini (in



particolare nelle sottosezioni dedicate ad ogni vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19)²¹.

Inoltre, diversi sistemi regionali di prenotazione permettono di scaricare il modulo di consenso e la nota informativa relativa al vaccino già al momento della prenotazione stessa.

2.2. Chiarimenti circa il perdurante obbligo di sottoscrizione del consenso informato anche in situazione di obbligatorietà vaccinale;

Alla base del concetto di consenso informato, vi è innanzitutto la necessità di fornire al cittadino le dovute informazioni riguardo al trattamento medico cui si appresta a sottoporsi. Tale necessità non viene meno nel caso di un trattamento obbligatorio, quale può essere una vaccinazione. In tale ambito, infatti, il consenso va inteso quale presa visione da parte del cittadino delle informazioni fornite.

In particolare, la firma del modulo avviene a valle di un procedimento volto a far acquisire al soggetto tutte le informazioni necessarie circa il trattamento sanitario cui si sta sottoponendo – ivi inclusi i possibili effetti avversi – e, allo stesso tempo, a fornire al medico tutte le conoscenze relative all'anamnesi del soggetto, costituendo in tal modo anche l'ultimo momento utile per accertare che ricorrano tutti i requisiti per la vaccinabilità del soggetto. Vi sono, infatti, elementi di cui il medico può venire a conoscenza sulla base dei quali decidere se procedere o meno alla vaccinazione, o ancora se ricorrere ad ulteriori indagini specialistiche. Si tratta di indagini specialistiche volte ad approfondire le condizioni cliniche che potrebbero essere causa di esenzione, non di test vaccinali da poter eseguire a livello di massa.

Il consenso informato, dunque, va interpretato in maniera coerente con l'obbligo vaccinale: esso costituisce un fondamentale momento di incontro tra il soggetto ed il medico, diretto unicamente alla tutela del primo.

3. a) L'articolazione del sistema di monitoraggio, che dovrebbe consentire alle istituzioni sanitarie nazionali, in casi di pericolo per la salute pubblica a causa di effetti avversi, la sospensione dell'applicazione dell'obbligo vaccinale;

Il sistema di monitoraggio si basa sulla segnalazione degli eventi avversi, descritto al punto 3b. A dimostrazione della celerità ed efficienza di tale sistema, si ricorda la vicenda relativa al vaccino basato sull'impiego di vettore adenovirale di Astra

²¹<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>



Zeneca²², per il quale a scopo precauzionale, dopo la segnalazione di vari eventi avversi riferibili allo sviluppo di trombosi in sedi inusuali in presenza di trombocitopenia (i.e. calo delle piastrine), era stata sospesa la somministrazione dello stesso, in attesa di chiarimenti in merito alla valutazione dei dati.

3. b) chiarimenti sui dati relativi ai rischi ed eventi avversi raccolti nel corso dell'attuale campagna di somministrazione e sulla elaborazione statistica degli stessi (in particolare, quali criteri siano stati fissati, e ad opera di quali soggetti/istituzioni, per raccogliere i dati su efficacia dei vaccini ed eventi avversi);

In data 9 febbraio 2022, è stato pubblicato da AIFA il “Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19”²³, che illustra l'andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo la somministrazione dei vaccini anti-COVID-19, nel periodo compreso fra il 27 dicembre 2020 e il 26 dicembre 2021.

Dall'esame dello stesso, si può osservare che, complessivamente, durante il primo anno dell'attuale campagna vaccinale, sono state inserite, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, 117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso, successivo alla vaccinazione, su un totale di 108.530.987 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 109 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose. La maggior parte delle segnalazioni riguardano Comirnaty - Biontech Pfizer (68%), che è stato il vaccino più utilizzato e solo in minor misura Vaxzevria - AstraZeneca (19,8%), Spikevax - Moderna (10,8%) e vaccino COVID-19 Janssen - Johnson&Johnson (1,4%). L'83,7% (n. 98.717) delle segnalazioni inserite è riferita a eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 91/100.000 dosi somministrate, e il 16,2% (n. 19.055) a eventi avversi gravi, con un tasso di 17,6 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. Infatti, preme l'obbligo di precisare che si tratta di eventi temporalmente, ma non necessariamente causalmente, associati alla vaccinazione, oggetto di approfondimento nel contesto delle valutazioni periodiche di sicurezza.

In riferimento a tutti i vaccini attualmente autorizzati, si evidenzia come gli eventi avversi più segnalati sono non gravi, essendo caratterizzati soprattutto da febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea, per lo più già risolti al momento della segnalazione. Ad ogni buon conto, non tutte le reazioni avverse gravi sono risultate correlabili alla vaccinazione. Il numero complessivo delle reazioni gravi correlabili alla vaccinazione è di 5.656,

²² <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-sospensione-precauzionale-del-vaccino-astrazeneca>

²³ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_annuale_su_sicurezza_vaccini_anti-COVID-19.pdf



corrispondente a circa 5 eventi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino (4,4/100.000 dosi di Comirnaty - Biontech Pfizer, 3,3 /100.000 dosi di Spikevax - Moderna, 13/100.000 dosi di Vaxzevria - AstraZeneca e 6,5/100.000 dosi di COVID-19 Vaccine Janssen – Johnson&Johnson).

Invero, la maggior parte di questi casi sono stati inseriti come “grave – altra condizione clinicamente rilevante” in quanto non hanno determinato ricorso al pronto soccorso, ricovero ospedaliero, pericolo di vita, invalidità o decesso e nel 50% dei casi risultavano già risolti o in via di miglioramento, al momento della segnalazione. Ad ogni buon conto, appare agevole osservare come la reazione grave correlabile - più frequentemente segnalata - è rappresentata da una sindrome simil-influenzale con febbre molto alta (>39,5), cefalea intensa e dolori ossei e muscolari diffusi, pertanto indicata come clinicamente rilevante.

Al momento, si segnala che non sono emerse particolari problematiche o rischi associati alla somministrazione della terza dose, alla vaccinazione eterologa, alla vaccinazione in età pediatrica e in gravidanza. Gli altri eventi avversi gravi correlabili, invero, si sono presentati con frequenza molto rara, ovvero in termini di pochi casi per milione, e, in ogni caso, sono già stati valutati a livello del Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) dell’Agenzia Europea dei Medicinali a cui partecipano tutte le Autorità Regolatorie Nazionali dello Spazio Economico Europeo (EEA), inclusa l’AIFA in rappresentanza dell’Italia.

A seguito di tali valutazioni per ogni singolo vaccino ed ogni evento avverso correlabile, occorre sottolineare come il rapporto beneficio/rischio dei vaccini anti-COVID-19 attualmente autorizzati, regolarmente rivalutato, sia sempre rimasto positivo, in qualsivoglia momento della campagna vaccinale, ovvero i benefici della vaccinazione si sono mostrati, di gran lunga, superiori ai rischi di incorrere in un evento avverso grave. Rientrano in quest’ambito le miocarditi per i vaccini a mRNA, manifestatisi con una frequenza di circa 2 casi ogni milione di dosi somministrate, soprattutto successivamente alla seconda dose, con un quadro clinico più benigno rispetto alle miocarditi per altra causa che sono, comunque, relativamente frequenti nella popolazione generale e soprattutto nei giovani maschi (circa 10-20 casi ogni 100.000 abitanti per anno).

A tal proposito, corre l’obbligo di precisare che l’informazione riferita da parte ricorrente relativa a “il cospicuo numero di deceduti e gravi invalidi in seguito alla somministrazione dei farmaci sperimentali in questione (ad es. nel Regno Unito la mortalità dei giovani nel 2021 sarebbe aumentata del 47% rispetto allo stesso periodo dello scorso anno, specie per miocarditi)” si riferisce ad un articolo comparso, il 4 ottobre 2021, sul sito web britannico “The Exposé” e rilanciato da alcune testate italiane che, invero, non corrisponde alle statistiche reali riportate dal *Office for National Statistics* del Regno Unito. Preme osservare come l’apparente eccesso di decessi intervenuto tra gli adolescenti britannici, osservato per tutte le



cause tra il 2020 e il 2021, non è dovuto, invero, ad un incremento delle morti nel 2021, ma, a ben vedere, ad un anomalo decremento registrato, nel corso del 2020, a causa delle restrizioni imposte dalla pandemia. Infatti, il numero di decessi negli adolescenti tra i 15 e 19 anni in Inghilterra e Galles nel 2021 è sovrapponibile a quello osservato nel 2018 e nel 2019, ovvero prima della pandemia e, in quanto tale, non attribuibile alla vaccinazione.

Con specifico riguardo ai decessi, si rappresenta che nel suddetto “Rapporto Annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19” sono riportati 758 decessi verificatisi in relazione temporale con la vaccinazione anti-COVID-19 in Italia (circa 0,7 ogni 100.000 dosi somministrate) che riguardano soprattutto soggetti anziani (età media 79 anni,) ma di cui solo 22 sono risultati al momento correlabili. Precisamente, gli eventi fatali correlabili sono relativi a 2 casi di pazienti pluripatologici di età avanzata, in cui il vaccino Spikevax - Moderna ha determinato un evento avverso sistemico noto (febbre elevata con nausea, vomito e diarrea) che ha scompensato una situazione clinica precaria, 10 casi di trombosi trombocitopenica a seguito di vaccinazione con vaccino a vettore adenovirale (9 dopo Vaxzevria - AstraZeneca e 1 dopo COVID-19 Vaccine Janssen - Johnson&Johnson) attualmente molto meno utilizzati, e comunque non indicati, in soggetti di età inferiore ai 60 anni, come da raccomandazioni ministeriali successive alla rilevazione di alcuni eventi avversi gravi in pazienti in giovane età. I restanti 10 casi fatali sono fallimenti vaccinali, con malattia da SarS-CoV-2 comparsa tra 3 settimane e 7 mesi dal completamento del ciclo vaccinale con Comirnaty (Biontech Pfizer) in 9 segnalazioni e Spikevax (Moderna) in un'altra, in pazienti che presentavano condizioni cliniche e terapie compatibili con uno stato di immunosoppressione (2 casi) ed età avanzata con pluripatologie (8 casi).

I suddetti casi sono confluiti anche in Eudravigilance (banca dati europea per la gestione e l'analisi di sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati) che raccoglie le segnalazioni da tutti i sistemi nazionali europei di farmacovigilanza, inclusa la Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana.

Corre l'obbligo di smentire, altresì, l'affermazione riferita in ordine alla quale “il database europeo “Eudravigilance”, basato esclusivamente sulla vigilanza passiva, annovera ben 23 mila morti e oltre 2 milioni di eventi avversi” (successivamente riportati incongruamente come 32 mila morti e quasi 3 milioni di eventi avversi). Invero, i dati succitati non corrispondono a quanto riportano nell'ultimo rapporto pubblicato dall'Ema e basato sui dati aggiornati sulla banca dati EudraVigilance al 30 settembre 2021. Secondo tale rapporto, infatti, sono state somministrate 563 milioni di dosi di vaccini anti-COVID-19 in EU/EEA e in totale, sono stati segnalati 665.707 possibili effetti avversi, di cui 6.990 con esito fatale (circa 1 caso ogni 100.000 dosi). Ad ogni buon conto, preme rilevare come tali dati tengano conto solo della correlazione temporale fra vaccinazione ed effetto avverso o decesso, che è



una condizione necessaria ma non sufficiente a stabilire che l'evento fatale sia stato causato dal vaccino, ovvero che vi sia un nesso di causalità. Pertanto, sulla base dei dati pubblicati dall'EMA, non si può desumere che ci siano stati 665.707 effetti avversi e 6.990 decessi causati dai vaccini e ad essi correlabili.

3. c) chiarimenti circa i criteri di raccolta ed elaborazione dei dati e la dimensione territoriale, se nazionale o sovranazionale; (chi sono i soggetti ai quali confluiscono i dati e modalità di studio), e sui dati relativi alla efficacia dei vaccini in relazione alle nuove varianti del virus.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccoglie i dati della sorveglianza integrata dei casi di infezione da virus SARS-CoV-2 segnalati sul territorio nazionale, coordinata dall'ISS ai sensi dell'Ordinanza n. 640 del 27 febbraio 2020.

Le informazioni derivano da tutti i casi di infezione da virus SARS-CoV-2 che sono stati confermati tramite test molecolari e antigenici dalle Regioni e Province Autonome e segnalati al sistema di sorveglianza attraverso una piattaforma web dedicata.

Il database nazionale si compone, pertanto, della somma dei casi presenti nei 21 sistemi informativi di Regioni e PPAAs che sono stati sviluppati ad hoc per la sorveglianza COVID-19.

L'analisi delle varianti in Italia si avvale attualmente di diversi flussi di dati:

- Dati provenienti dalla piattaforma ITALIAN-COVID19-GENOMIC (I-Co-Gen)-ISS. Attualmente la piattaforma riceve dati di sequenziamenti effettuati da 75 laboratori delle singole regioni che rispondono a precisi standard qualitativi, sotto il coordinamento dell'ISS. La piattaforma permette di caricare le sequenze identificate e dialoga con le piattaforme internazionali condividendo automaticamente le sequenze. La piattaforma consente anche di emanare degli 'alert', indicando sequenze di particolare interesse. Ad oggi, la piattaforma conta più di 85.000 sequenze.

- Dati provenienti dalle "flash surveys". Queste vengono realizzate sottoponendo a sequenziamento un numero di campioni statisticamente congruo raccolti in un determinato giorno. L'analisi dà la 'fotografia' della prevalenza delle varianti in un determinato giorno ed è rappresentativa della realtà territoriale. Le flash surveys rappresentano uno strumento utile per arricchire gli strumenti di analisi in presenza di determinate condizioni epidemiologiche. Attualmente alle flash surveys partecipano 114 laboratori.

- Dati di sequenziamento o genotipizzazione riportati nel "Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19". Questo sistema, nell'ambito di tutti i casi confermati, raccoglie, se disponibile, anche il nome della VOC (*variant of concern*: variante oggetto di preoccupazione) identificata. La forza di questo sistema è la possibilità di



collegare la variante con le caratteristiche del paziente da cui è stata identificata (età, status vaccinale, residenza ecc.), cosa al momento non possibile in I-Co-Gen. Tuttavia, questi dati, data la loro complessità ed articolazione richiedono tempi più lunghi per il loro consolidamento e pertanto sono meno tempestivi. A questi si aggiunge un sistema di 'rapid alert' (Early Warnings Rapid System, EWRS) gestito dal Ministero della Salute, che raccoglie le prime segnalazioni di casi sospetti sulla base di rilevamenti con sistemi rapidi che, una volta confermati, confluiscono nei flussi precedenti.

Al momento, ci sono ancora dati limitati sull'efficacia dei vaccini nei confronti della variante Omicron. I primi risultati degli studi condotti in Gran Bretagna indicano una riduzione significativa nell'efficacia vaccinale contro la malattia sintomatica da Omicron, rispetto a quella da Delta, dopo due dosi di vaccino Comirnaty (Biontech-Pfizer) o Vaxzevria (AstraZeneca). E' emerso, tuttavia, che due settimane dopo la somministrazione di una dose di richiamo (booster) si ripristina un'efficacia elevata verso la malattia sintomatica, comparabile a quella verso Delta²⁴.

3.1. Con riferimento al terzo quesito, si richiede la trasmissione dei dati attualmente raccolti dall'amministrazione in ordine all'efficacia dei vaccini, con specifico riferimento al numero dei vaccinati che risultino essere stati egualmente contagiati dal virus (ceppo originario e/o varianti), sia il totale sia i numeri parziali di vaccinati con una due e tre dosi; i dati sul numero di ricovero e decessi dei vaccinati contagiati; i dati di cui sopra comparati con quelli dei non vaccinati;

Come risulta dal "Report Esteso ISS" sul Covid-19 del 9/02/2021²⁵ vengono descritti i dati relativi alla campagna vaccinale iniziata in Italia a far data dal 27 dicembre 2020. Al 9 febbraio 2022, sono state somministrate 131.548.249 dosi (47.253.208 prime dosi, 48.642.437 seconde/uniche dosi e 35.652.604 dosi booster)²⁶.

Il tasso di ospedalizzazione standardizzato per età relativo alla popolazione di età ≥ 12 anni nel periodo 24/12/2021-23/01/2022 per i non vaccinati (399 ricoveri per 100.000 abitanti) risulta circa sei volte più alto rispetto ai vaccinati con ciclo completo da ≤ 120 giorni (72 ricoveri per 100.000 abitanti) e circa dieci volte più alto rispetto ai vaccinati con dose aggiuntiva/booster (39 ricoveri per 100.000 abitanti), con prevalenza nello stesso periodo della variante Omicron stimata al 99,1%.

²⁴https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045329/Vaccine_surveillance_report_week_1_2022.pdf

²⁵https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_9-febbraio-2022.pdf

²⁶<https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>



Il tasso di ricoveri in terapia intensiva standardizzato per età, relativo alla popolazione di età ≥ 12 anni, nel periodo 24/12/2021-23/01/2022 per i non vaccinati (40 ricoveri in terapia intensiva per 100.000 abitanti) risulta circa dodici volte più alto rispetto ai vaccinati con ciclo completo da ≤ 120 giorni (3 ricoveri in terapia intensiva per 100.000 abitanti) e circa venticinque volte più alto rispetto ai vaccinati con dose aggiuntiva/booster (2 ricoveri in terapia intensiva per 100.000 abitanti).

Il tasso di mortalità standardizzato per età, relativo alla popolazione di età ≥ 12 anni, nel periodo 17/12/2021-16/01/2022, per i non vaccinati (103 decessi per 100.000 abitanti) risulta circa nove volte più alto rispetto ai vaccinati con ciclo completo da ≤ 120 giorni (12 decessi per 100.000 abitanti) e circa ventitré volte più alto rispetto ai vaccinati con dose aggiuntiva/booster (4 decessi per 100.000 abitanti).

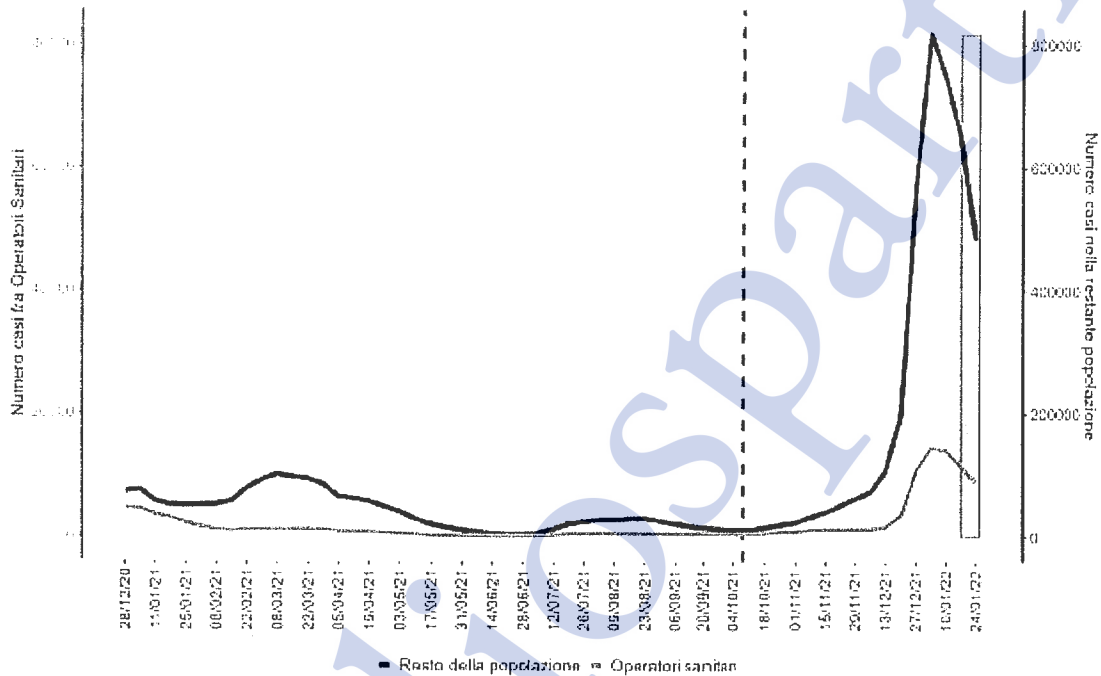
L'efficacia del vaccino (riduzione percentuale del rischio nei vaccinati rispetto ai non vaccinati) nel:

- prevenire la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2: 64% entro 90 giorni dal completamento del ciclo vaccinale; 52% tra 91 e 120 giorni; 42% oltre 120 giorni dal completamento del ciclo vaccinale; 66% nei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva/booster
- prevenire casi di malattia severa: 88% nei vaccinati con ciclo completo da meno di 90 giorni; 90% nei vaccinati con ciclo completo tra 91 e 120 giorni; 84% nei vaccinati che hanno completato il ciclo vaccinale da oltre 120 giorni; 94% nei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva/booster (Tab.2)²⁷.

²⁷Report Esteso Iss, Covid-19: Sorveglianza, Impatto Delle Infezioni Ed Efficacia Vaccinale 02/02/2022;



Tab.2 Andamento settimanale del numero di casi fra gli operatori sanitari e nel resto della popolazione di et compresa tra 20-65 anni dall'inizio della campagna vaccinale e dopo l'inizio della somministrazione della dose booster/aggiuntiva (linea nera tratteggiata).



4) Articolazione della sorveglianza post-vaccinale e sulle reazioni avverse ai vaccini, avuto riguardo alle due forme di sorveglianza attiva (con somministrazione di appositi questionari per valutare il risultato della vaccinazione) e passiva (segnalazioni spontanee, ossia effettuate autonomamente dal medico che sospetti reazioni avverse).

Il monitoraggio della sicurezza dei vaccini all'esito della loro immissione in commercio è un'attività strategica della farmacovigilanza, che si propone di raccogliere informazioni di sicurezza sul campo, al fine di poter effettuare un costante e continuo aggiornamento del profilo beneficio-rischio dei singoli vaccini. Le attività di farmacovigilanza sui vaccini in generale, compresi quelli anti-COVID-19, invero, sono connesse alla rilevazione, valutazione, conoscenza e comunicazione dei sospetti eventi avversi osservati dopo la vaccinazione (AEFI, *Adverse Events Following Immunization*) e di ogni altro problema inerente alle vaccinazioni (farmacovigilanza passiva) e sulla raccolta di informazioni attraverso opportuni studi indipendenti (farmacovigilanza attiva).

Si rappresenta come le segnalazioni spontanee provengano sia da figure professionali del settore sanitario che da singoli cittadini e sono inserite nella Rete



Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), i quali contribuiscono, insieme ai Centri Regionali (CRFV) e ad AIFA, al corretto funzionamento del sistema nazionale di farmacovigilanza. La suddetta attività, del resto, rappresenta un obbligo che promana dal D.M. 30 aprile 2015 ed ha l'obiettivo di evidenziare, in tempi rapidi, potenziali nuove reazioni avverse che meritano di essere ulteriormente approfondite e studiate. Una segnalazione non implica necessariamente, né stabilisce in sé, un nesso di causalità tra vaccino ed evento, ma rappresenta un sospetto che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo definito appunto "analisi del segnale". Partendo da un certo numero di segnalazioni, relative a un singolo evento e/o dal riscontro di una disproporzione statistica (cioè la coppia vaccino/reazione che si osserva più frequentemente per quel vaccino rispetto a tutti gli altri vaccini), i Responsabili locali di FV (RLFV) e i Centri Regionali di FV (CRFV) verificano, quotidianamente, la completezza di tutte le informazioni (come ad esempio le date di vaccinazione e il tempo di insorgenza dei sintomi fondamentali).

In riferimento ai casi definiti gravi, il CRFV identifica il nesso di causalità attraverso l'algoritmo dell'OMS, che permette di valutare la probabilità dell'associazione evento/vaccino. Occorre evidenziare che quanto più elevato è il numero delle segnalazioni di sospetto AEFI, tanto maggiore è la probabilità di riuscire a osservare un evento avverso realmente causato da un vaccino, soprattutto se si tratta di un evento raro. Qualora da questo insieme di attività scaturisca l'ipotesi di una potenziale associazione causale fra un evento nuovo e un vaccino, o emergano informazioni aggiuntive su un evento avverso noto, si genera un segnale di sicurezza che richiede un'ulteriore attenta azione di verifica sulla base delle informazioni disponibili (signal management).

Oltre alle segnalazioni di sospetto AEFI testé evidenziate, si rappresenta la ricorrenza di ulteriori fonti individuate in singoli casi o serie di casi descritti in letteratura, studi clinici, revisioni sistematiche e metanalisi, oltre a qualunque altro tipo di informazione relativa a un sospetto evento avverso da vaccinazione.

Si evidenzia come, all'esito dell'identificazione iniziale, ogni segnale viene valutato e discusso a livello europeo dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), costituito da rappresentanti di tutti gli stati membri dell'EU/EEA, oltre che da sei esperti in diversi campi, nominati dalla Commissione Europea e da rappresentanti delle professioni sanitarie e delle associazioni dei pazienti.

Con specifico riguardo, invece, agli studi di farmacovigilanza attiva, occorre rilevare come questi ultimi si basano sulla stimolazione o sulla raccolta sistematica delle segnalazioni di eventi avversi nel corso di studi osservazionali, spesso condotti in ambienti specifici (p. es. ospedali) o limitatamente a specifiche problematiche di sicurezza o sull'analisi di specifici database (archivi amministrativi, registri farmaco o paziente).



Gli eventi raccolti prospetticamente nell'ambito di tali studi vengono, comunque, inseriti nella RNF e contribuiscono alla valutazione dei segnali. L'obiettivo della farmacovigilanza attiva è, dunque, quello di incrementare le segnalazioni e, tramite studi ad hoc, quantificare eventuali rischi emersi dalla farmacovigilanza passiva.

Si rappresenta che, ad un anno dall'inizio della campagna vaccinale di massa con i vaccini anti-COVID-19, sono pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza più di 117.000 segnalazioni, delle quali circa il 95% sono spontanee e le rimanenti dovute a progetti di farmacovigilanza attiva. Le segnalazioni raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ad ogni buon conto, non rimangono confinate al solo territorio nazionale ma sono trasferite quotidianamente in EudraVigilance (il database di farmacovigilanza dell'EMA), tramite il quale, successivamente, transitano anche in VigiBase (database di farmacovigilanza del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala dell'OMS).

Attraverso il surriferito sistema di condivisione europeo e globale, le segnalazioni di reazioni avverse italiane sono, quindi, valutate in un più ampio contesto internazionale. Invero, appare agevole osservare come la discussione condivisa che ne scaturisce e la disponibilità di dati provenienti da tutta Europa, a livello globale, consentono di poter verificare il rischio potenziale su un numero di casi decisamente più elevato rispetto a quelli disponibili nei singoli database nazionali.

Lo scopo della vaccinovigilanza, a livello nazionale, europeo e globale, è, pertanto, quello di monitorare la sicurezza del vaccino nel suo contesto reale di utilizzo, al fine di raccogliere ogni eventuale nuova informazione e mettere in atto delle misure per la minimizzazione del rischio a livello individuale e collettivo. Tali attività, che sono routinariamente condotte per tutti i prodotti medicinali, sono state intensificate nel contesto pandemico in riferimento ai vaccini anti-COVID-19, così come ai farmaci necessari al contenimento della malattia.

Corre l'obbligo di precisare che, sia a livello nazionale che comunitario, si è provveduto a comprimere i tempi procedurali, semplificando gli step burocratici/amministrativi, mantenendo l'attenta valutazione dei dati di sicurezza.

A livello nazionale, infatti, le riunioni del gruppo per l'analisi del segnale, gruppo di lavoro istituito nel 2014, coordinato dall'AIFA e costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e della Prevenzione, da semestrali sono diventate mensili, proprio al fine di garantire una valutazione collegiale delle segnalazioni a intervalli più ravvicinati.

4.1. Con riferimento al quarto quesito, si chiede di conoscere se sia demandato ai medici di base:



4.1.1. di comunicare tutti gli eventi avversi (letali e non) e patologie dai quali risultino colpiti i soggetti vaccinati, ed entro quale range temporale di osservazione; ovvero

4.1.2. di comunicare solo eventi avversi espressamente elencati in direttive eventualmente trasmesse ai sanitari; ovvero

4.1.3. se sia a discrezione dei medici di base comunicare eventi avversi che, a loro giudizio, possano essere ricollegabili alla vaccinazione;

La segnalazione di un evento avverso, a seguito di vaccinazione o di assunzione di un farmaco, può essere effettuata non solo dai medici ma anche da tutti gli altri operatori sanitari e dai cittadini (segnalatori) secondo le modalità successivamente riportate.

La stessa Coalizione internazionale delle autorità regolatorie (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA), di cui fa parte anche l'EMA, in un appello congiunto con l'OMS, ha esortato gli operatori sanitari non solo a segnalare gli effetti avversi da loro direttamente osservati, ma anche a incoraggiare le persone vaccinate a segnalare tempestivamente eventuali effetti collaterali.

E' importante precisare che può essere segnalato qualunque evento in relazione temporale con la vaccinazione o l'assunzione di un farmaco, laddove vi sia il ragionevole sospetto di un possibile ruolo causale del prodotto medicinale. Tutti gli eventi avversi, invero, appaiono suscettibili di essere segnalati indipendentemente dal fatto che essi siano già notoriamente associati al prodotto medicinale o meno.

Si evidenzia come non siano date indicazioni o liste ai segnalatori che indichino quali eventi segnalare. E' possibile che, a seconda del vaccino o del farmaco, alcuni eventi avversi possano essere considerati di particolare interesse e, pertanto, monitorati con particolare attenzione.

Tuttavia, tale monitoraggio rientra nella valutazione delle segnalazioni e non ha alcun impatto sulla segnalazione stessa.

Gli aspetti legati alla segnalazione sono disciplinati dal Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015 che descrive le procedure operative e le soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza. Nell'art. 22 di tale DM, si statuisce che "I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività, in modo completo e secondo le modalità individuate nel modello di segnalazione avversa predisposto dall'AIFA²⁸. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica, in modo completo e secondo le modalità individuate nel modello di

²⁸ <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>



segnalazione avversa predisposto dalla Agenzia italiana del farmaco. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono, tramite le apposite schede e secondo le modalità indicate dall'AIFA, le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza attraverso il portale web dell'AIFA. “

L'invito alla segnalazione di possibili eventi avversi, come richiamato nell'art. 12 comma 4 del DM 30 aprile 2015, ad ogni buon conto, è indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di tutti i medicinali, tramite un testo standard, che invita espressamente gli operatori sanitari a segnalare eventuali sospette reazioni avverse, in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea.

A norma dell'art. 20 comma 1, si specifica, inoltre, che AIFA mette a disposizione del pubblico informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti, sul territorio nazionale, da parte degli operatori sanitari e dei pazienti²⁹. Si specifica, infatti, che la segnalazione spontanea può essere effettuata da qualsiasi figura, operatore sanitario o paziente, attraverso le modalità indicate sul sito della AIFA.

4.2. si richiede, altresì, di specificare con quali modalità i medici di base accedano alla piattaforma per dette segnalazioni, chi prenda in carico dette segnalazioni, da chi vengano elaborate e studiate.

Come descritto nel sito web dell'AIFA, le modalità di segnalazione spontanea prevedono la compilazione di una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che può essere compilata online sul sito VigiFarmaco³⁰ seguendo la procedura guidata. In alternativa, la suddetta scheda si può compilare in forma cartacea per poi inviarla al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, via email o fax (disponibili sul sito dell'Agenzia).

Si rappresenta, inoltre, come sia possibile utilizzare un'ulteriore modalità, inviando la segnalazione al titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio del prodotto medicinale. Le segnalazioni vengono, successivamente, trattate in ottemperanza all'art. 22 del DM 30 aprile 2015, ovvero “per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del

²⁹ https://www.vigifarmaco.it/report/compiled_reports/new

³⁰ <https://www.vigifarmaco.it/report/reports/build/steps/patient>



messaggio relativo all'inserimento. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA³¹, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza, e alla verifica dell'effettivo inoltro alle parti interessate del messaggio relativo all'inserimento. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.”

Pertanto, si precisa come il segnalatore non abbia accesso diretto alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza ma segnali, per il tramite di figure qualificate, presenti in ogni struttura sanitaria territoriale, le quali provvedono a validare la segnalazione, all'esito della verifica di rito volta a riscontrare la ricorrenza dei requisiti minimi necessari.

L'AIFA, come da normativa, provvede a trasmettere, per via elettronica, alla rete europea di farmacovigilanza Eudravigilance tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali verificatesi sul territorio nazionale (indipendentemente dalla gravità) e le informazioni, successivamente acquisite, a tal riguardo. Pertanto, le segnalazioni vengono analizzate sia a livello nazionale che europeo nelle modalità descritte in precedenza, al fine di monitorare la sicurezza dei farmaci.

IL SEGRETARIO GENERALE
dott. Giovanni Leonardi



IL DIRETTORE GENERALE
DELLA DIREZIONE GENERALE
DELLA PREVENZIONE SANITARIA
dott. Giovanni Rezza



IL PRESIDENTE DEL
CONSIGLIO SUPERIORE DI
SANITÀ
prof. Franco Locatelli



LOCATELLI
FRANCO
25.02.2022
10:55:46
GMT+00:00

³¹ <https://www.aifa.gov.it/web/guest/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>