



Repubblica di San Marino

**Comitato Sammarinese di Bioetica**

Legge 29 gennaio 2010 n. 34

---

***COPERTURA VACCINALE CONTRO IL  
SARS-COV-2.***

***BASI BIOETICHE PER UN PATTO DI SALUTE***

---

**APPROVATO IL 13 GENNAIO 2021**

## SOMMARIO

---

<b>SOMMARIO</b> .....	2
<b>PRESENTAZIONE</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	5
<b>ACCESSO EQUO E GIUSTO AI TRATTAMENTI E AI VACCINI</b> .....	7
<b>L'ASSEGNAZIONE DELLE PRIORITÀ NELLA DISTRIBUZIONE DEI VACCINI</b> .....	8
<b>LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI VACCINI IN SITUAZIONE D'URGENZA</b> .....	10
<b>SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE PER COVID-19</b> .....	12
<b>VALUTAZIONE DEL BENEFICIO E DEL RISCHIO</b> .....	13
<b>L'UTILIZZO DEL PLACEBO</b> .....	14
<b>TRASPARENZA DELLE INFORMAZIONI</b> .....	16
<b>PERSONE CON DISABILITÀ</b> .....	18
<b>POPOLAZIONE ANZIANA</b> .....	19
<b>ADESIONE ALLA VACCINAZIONE: OBBLIGATORIETÀ LEGALE O OBBLIGATORIETÀ MORALE?</b> .....	22
<b>BENEFICI ECONOMICI DI UNA VACCINAZIONE SU LARGA SCALA</b> .....	25
<b>CONSIDERAZIONI FINALI E RACCOMANDAZIONI</b> .....	26
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</b> .....	28
<b>ALLEGATI</b> .....	30
<b>Box 1. VACCINI DISPONIBILI NELLA COMUNITÀ EUROPEA</b> .....	30
<b>Box 2. VACCINI DISPONIBILI EXTRA UE O IN SVILUPPO</b> .....	31
<b>Box 3. CONTROINDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE</b> .....	32
<b>Box 4. SICUREZZA E GRUPPI DI VULNERABILITÀ</b> .....	33
<b>Box 5. PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DEL VACCINO</b> .....	35
<b>Box 6. FRAGILITÀ, INFLAMMAGEING E IMMUNONESCENZA NELL'ANZIANO</b> .....	36
<b>Box 7. MUTAZIONI DEL VIRUS E MODALITÀ DI POTENZIAMENTO DELLE DIFESE IMMUNITARIE NELL'ANZIANO</b> .....	37

## PRESENTAZIONE

---

Nella prima seduta d'insediamento del suo quarto mandato, avvenuta il 9 dicembre 2020, nell'effettuare la programmazione, il CSB ha unanimemente ritenuto di dover proseguire, in via prioritaria, con lo studio degli aspetti bioetici relativi alla pandemia di Covid-19.

La vaccinazione per il Covid-19 assume un'importanza fondamentale per la risoluzione della pandemia, poiché costituisce, ad oggi, l'unica risposta ad una patologia per la quale non sussistono ancora terapie e che sta riversando i suoi effetti devastanti in ogni ambito delle società.

Eppure, il vaccino per il Covid-19 è oggetto di notizie contrastanti e spesso infondate, che confondono i cittadini e rendono complicata la capacità di scelta.

In vista della campagna vaccinale che sta per avviarsi nella Repubblica di San Marino, il CSB ha prodotto questo documento perché possa supportare, da un lato, i decisori nelle scelte relative alla vaccinazione della popolazione, dall'altro, la cittadinanza nella comprensione degli aspetti etici e scientifici e, di conseguenza, operare una scelta consapevole.

È stato possibile redigere questo lavoro in tempi d'urgenza in quanto il CSB ha già affrontato la tematica delle vaccinazioni nell'ampio e articolato documento del 2016, *Valore bioetico delle vaccinazioni (per la persona e per la collettività)*, permettendo così di contestualizzare la riflessione sugli aspetti relativi all'attuale situazione pandemica.

Il documento si articola su un duplice binario:

la riflessione bioetica in merito alle questioni più complesse, come la priorità di accesso alla vaccinazione secondo criteri di giustizia e di equità, l'obbligatorietà morale e deontologica per alcune categorie professionali, la tutela delle persone anziane che hanno pagato il prezzo più alto in termini di vite umane, l'attenzione alle persone con disabilità (elemento costante nei lavori del CSB), la trasparenza delle informazioni, i benefici economici della vaccinazione su vasta scala e una conseguente allocazione etica delle risorse;

la trattazione scientifica degli argomenti che più di altri hanno suscitato un dibattito nella popolazione, come le modalità della sperimentazione in emergenza e la sicurezza del prodotto finale, il processo di ricerca e sviluppo del vaccino, le caratteristiche dei vaccini autorizzati e di quelli in via di autorizzazione.

Per agevolare la lettura del testo, gli aspetti squisitamente tecnico-scientifici sono stati inseriti in appositi box in allegato, affinché siano disponibili i riferimenti unanimemente condivisi dalla comunità scientifica internazionale.

Il documento è il frutto del lavoro di tutti i componenti del CSB, che hanno dato immediata disponibilità a lavorare in tempi rapidi, apportando ciascuno la propria elevata competenza scientifica e bioetica in un contesto di piena collaborazione.

Il documento è stato approvato nella seduta del 13 gennaio 2021, all'unanimità dei presenti: Borgia, Cantelli Forti, Griffo, Guttmann, Hrelia, Iwanejko, Raschi, Santori, Selva, Stollo, Tagliabracci. Carinci, assente alla seduta, ha comunicato la propria adesione.

La Presidente del CSB  
**Luisa M. Borgia**

## INTRODUZIONE

---

L'attuale emergenza sanitaria da Covid-19 ha posto la Bioetica di fronte a numerose criticità, alcune delle quali impongono nuove riflessioni. Su queste ultime, infatti, si stanno confrontando i Comitati Etici, gli Organismi Internazionali e gli Stati, al fine di gestire in maniera efficace la crisi attuale e in vista di possibili recrudescenze e future pandemie.

**Il fenomeno Covid-19 può essere compreso nella sua portata epocale solamente se non lo si considera un evento esclusivamente sanitario.**

Con la pandemia, infatti, sono emersi in modo dirompente problemi economici generali che hanno assunto carattere di particolare gravità per alcune categorie e singoli individui, configurando di per sé un *vulnus* al **principio bioetico di giustizia**. Essi, poi, potrebbero a loro volta determinare uno squilibrio sociale tale da impedire addirittura una piena realizzazione degli stessi interventi sanitari richiesti.

In tale contesto, per sua stessa natura la Bioetica è chiamata ad operare una sintesi fra elementi che contribuiscono alla complessità di un fenomeno, acquisizioni scientifiche di ordine biomedico e vantaggi/svantaggi attesi per tutti i portatori di interesse. Essa può quindi svolgere un ruolo trainante nella riflessione sul tema in oggetto per supportare scelte politiche responsabili, trasparenti ed equilibrate in linea con un'impostazione democratica della convivenza civile.

La diffusione globale dell'infezione da un nuovo coronavirus, il SARS-CoV-2, da cui deriva la malattia COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*, ossia "*the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*"), ha esacerbato le disuguaglianze sociali e ha mostrato la difficoltà di garantire (anche nei Paesi più sviluppati) le libertà fondamentali e i diritti umani, erroneamente ritenuti acquisiti e inviolabili, quali **il diritto alla vita e alla tutela della salute e il principio di equo accesso all'assistenza sanitaria**<sup>1</sup>.

Il CSB è consapevole che le conoscenze ancora limitate sulle caratteristiche e sulle modalità di sviluppo e trasmissione del Covid-19, rendono estremamente incerte e mutevoli le condizioni per superare l'attuale situazione pandemica.

La ricerca scientifica internazionale ha intrapreso un nuovo corso, concentrando enormi sforzi per individuare risposte preventive e terapeutiche con un'accelerazione mai verificatasi fino ad ora.

Vi è la consapevolezza del fatto che la prevenzione del contagio da SARS-CoV-2 e l'arresto della pandemia dipendono in gran parte dalla possibilità di individuare un vaccino efficace e sicuro e garantirne la somministrazione al maggior numero di cittadini al fine di tutelare, *in primis*, le persone vulnerabili maggiormente esposte al rischio d'infezione ed anche per la presenza di comorbilità, prevenendo così lo sviluppo della malattia COVID-19 e l'aggravamento delle malattie preesistenti.

Proprio in merito al vaccino per la prevenzione del Covid-19 si stanno concentrando alcune delle maggiori criticità bioetiche.

---

<sup>1</sup> La Convenzione di Oviedo, all'art. 3, "*Accesso equo alle cure sanitarie*" prevede infatti che «*Le Parti prendono, tenuto conto dei bisogni della salute e delle risorse disponibili, le misure appropriate in vista di assicurare, ciascuna nella propria sfera di giurisdizione, un accesso equo a cure della salute di qualità appropriata*».

Il CSB ha in precedenza affrontato il tema delle vaccinazioni con uno specifico documento<sup>2</sup> particolarmente articolato, al quale si rimanda; tuttavia, alla luce del contesto pandemico globale, ha ritenuto necessario emanare un apposito parere che tenga conto delle nuove e peculiari problematiche bioetiche, fra le quali spiccano l'equa distribuzione del trattamento, la scelta delle priorità di assegnazione e le criticità correlate alla sperimentazione in emergenza.

---

<sup>2</sup> *Valore bioetico delle vaccinazioni (per la persona e per la collettività)*, 2016: <http://www.sanita.sm/on-line/home/bioetica/comitato-sammarinese-di-bioetica/documenti-in-lingua-italiana.html>

## ACCESSO EQUO E GIUSTO AI TRATTAMENTI E AI VACCINI

---

L'attuale pandemia ha fatto emergere, come mai prima d'ora, la dimensione globale dell'equità negli accessi alle cure e alle risorse, attraverso le scelte sull'allocazione prioritaria sia di ventilatori e letti di terapia intensiva nei reparti ospedalieri<sup>3</sup> sia di test.

Analogamente, vi è coscienza del fatto che i vaccini e i farmaci per il Covid-19 non potranno soddisfare la domanda globale appena saranno utilizzabili: si registra già da ora, per i primi, una sproporzione tra la richiesta e la disponibilità delle dosi minime necessarie ad una copertura sufficiente a risolvere la pandemia<sup>4</sup>.

Determinare chi dovrà avere la priorità (*triage*) richiederà un'attenta riflessione e una pianificazione informata che tengano conto dell'esperienza acquisita con le pandemie pregresse<sup>5</sup>, dell'identificazione dei gruppi di popolazione più a rischio e più vulnerabili e della comprensione dei meccanismi di trasmissione della malattia.

Nel caso di forniture limitate, poi, i governi dovrebbero comunicare in piena trasparenza i criteri ai quali si sono attenuti nell'utilizzo delle strategie utili a definire le priorità per la fornitura di farmaci e vaccini<sup>6</sup>.

La difficoltà di garantire l'accesso ai trattamenti e ai medicinali essenziali secondo il **principio di equità e giustizia** non ha investito solo i Paesi svantaggiati, la cui situazione ha subito un tragico aggravamento<sup>7</sup>, ma ha avuto un impatto devastante in ogni Paese sui gruppi di popolazione maggiormente vulnerabili, quali i soggetti residenti in case di ricovero e di cura, gli anziani e le persone portatrici di patologie croniche o con disabilità, evidenziando talvolta il divario nell'assistenza sociale, nonché ritardi nella fornitura di attrezzature protettive adeguate e un trattamento corretto e tempestivo<sup>8</sup>.

---

<sup>3</sup> Alla comparsa della Pandemia di Covid-19, il CSB ha emanato il Parere in merito al dovere bioetico di garantire i trattamenti sanitari sulla base dei criteri di appropriatezza clinica e proporzionalità delle cure e nel pieno rispetto dei **principi di eguaglianza e non discriminazione**, anche in caso di scarsità di risorse (*Risposta alla richiesta di parere urgente su aspetti etici legati all'uso della ventilazione assistita in pazienti di ogni età con gravi disabilità in relazione alla Pandemia di COVID-19*, 16 marzo 2020: <http://www.sanita.sm/online/home/bioetica/comitato-sammarinese-di-bioetica/pareri-csb.html>)

<sup>4</sup> Tutte le Istituzioni Governative e non, unitamente ai Comitati Nazionali di Bioetica di tutto il mondo, si sono espressi in maniera forte e unanime per contestualizzare i principi bioetici all'emergenza planetaria in atto e garantire un accesso equo a trattamenti e vaccini. Tra i principali pronunciamenti, si segnalano la Risoluzione dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite che richiama l'OMS e altre Agenzie, tra cui le istituzioni finanziarie internazionali, alla cooperazione internazionale per garantire l'accesso globale a farmaci, vaccini, attrezzature mediche e test diagnostici. Analogamente, la Dichiarazione del Comitato Europeo dei Diritti sociali, riprendendo la Carta sociale europea riafferma l'obbligo degli Stati di garantire il diritto alla protezione della salute, dandone la massima priorità nelle politiche, nelle leggi e nelle altre azioni intraprese in risposta a una pandemia; ribadisce inoltre che il diritto alla tutela della salute comprende il diritto di accesso all'assistenza sanitaria e che l'accesso all'assistenza sanitaria deve essere garantito a tutti senza discriminazioni; infine, richiama gli Stati ad attuare programmi di vaccinazione ampiamente accessibili e a promuovere, finanziare e coordinare la ricerca sui vaccini tra gli attori pubblici e privati.

<sup>5</sup> Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats (2007), *Ethical and legal considerations in mitigating pandemic disease: workshop summary*.

<sup>6</sup> Il governo britannico ha annunciato che il farmaco sperimentale anti-virale mentale, Remdesivir, sarà offerto dal Servizio Sanitario Nazionale e il trattamento sarà riservato ai pazienti con più probabilità di conseguire il maggior beneficio. Vedi *Independent* (26 Maggio 2020) *Coronavirus: NHS to offer drug that can shorten recovery time by four days*.

<sup>7</sup> *The Lancet* (8 May 2020), *Evidence mounts on the disproportionate effect of COVID-19 on ethnic minorities*; Institute for Fiscal Studies (2020) *Are some ethnic groups more vulnerable to COVID-19 than others?*; Winskill P, et al. (2020) *Equity in response to the COVID-19 pandemic: an assessment of the direct and indirect impacts on disadvantaged and vulnerable populations in low- and lower middle-income countries* Imperial College London.

<sup>8</sup> The Health Foundation, *What has been the impact of COVID-19 on care homes and the social care workforce?* - COVID-19 chart series, 15 May 2020.

## L'ASSEGNAZIONE DELLE PRIORITÀ NELLA DISTRIBUZIONE DEI VACCINI

---

La rapidità nello sviluppo di vaccini efficaci contro il Covid-19 e la diffusione pandemica del virus comportano di certo una iniziale e inevitabile carenza del presidio a fronte di una richiesta globale.

È, quindi, necessario approntare rapidamente un piano di distribuzione che definisca le priorità di assegnazione sulla base dei principi bioetici fondamentali e, al contempo, garantisca alle persone una informativa chiara e trasparente sui criteri di tali assegnazione, sicurezza ed efficacia dei vaccini.

Il raggiungimento dell'obiettivo dovrà tener conto anche delle caratteristiche dei differenti vaccini via via autorizzati e resi disponibili, in grado di impedire completamente la trasmissione del Covid-19 o prevenire le espressioni più gravi dello stesso.

Nel rispetto del **principio di beneficalità/non maleficenza**, sulla base di comprovati dati di efficacia e sicurezza, la priorità deve tener conto – adattandovisi dinamicamente - della valutazione rischio/beneficio per la prevenzione di gravi danni per l'individuo affetto e per coloro che sono a contatto con quest'ultimo e che necessitano di una protezione immunitaria.

Dato il continuo aggiornamento nelle conoscenze scientifiche in merito al virus, infatti, tutti i criteri di priorità, ed *in primis* quelli relativi al **principio di beneficalità/non maleficenza**, devono essere aggiornati costantemente<sup>9</sup>.

In base al **principio di autonomia**, la vaccinazione richiede un consenso informato, consapevole e volontario, che ne escluda una pratica obbligatoria generale e indifferenziata. Ove si decidesse a favore di una vaccinazione obbligatoria, questa potrebbe essere giustificata per gravi motivi di tutela della salute generale e, già inizialmente, per gruppi di persone chiaramente definiti, come, ad es., i professionisti sanitari in costante contatto con persone ad alto rischio o con pazienti che hanno controindicazioni alla vaccinazione.

Secondo il principio di **giustizia e di eguaglianza-equità**, è necessario garantire un'assistenza di base al maggior numero di persone possibile piuttosto che la migliore assistenza a un minor numero di persone. Tuttavia, la giustizia è indissolubilmente legata al **principio di solidarietà e sussidiarietà** nei confronti di coloro che hanno un rischio significativamente più alto rispetto alla popolazione generale di contrarre forme gravi o letali di malattia o di coloro che, per propria condizione personale o professionale, possono esporre altre persone a gravi rischi attraverso la trasmissione del virus.

Infine, giustizia ed equità possono realizzarsi se è garantita anche la **gratuità** ed è assicurata un'**equa assistenza medica** e un **risarcimento** in caso di eventi avversi correlati alla vaccinazione<sup>10</sup>.

---

<sup>9</sup> Bubar KM et al. *Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus*. MedRxiv. 2020 Dec 7;2020.09.08.20190629. doi: 10.1101/2020.09.08.20190629. Preprint

<sup>10</sup> La normativa sammarinese garantisce il risarcimento per danni correlati alle vaccinazioni. L'art. 8 della Legge 23 maggio 1995 n. 69 impone infatti all'ISS di stipulare idonea polizza di assicurazione contro eventuali danni che possano derivare dalle vaccinazioni. Tale diritto è sancito

Ulteriore elemento di scelta è l'**urgenza** di tutela preventiva della salute di quanti sono più vulnerabili per età, comorbilità o circostanze sociali che rendono particolarmente difficile l'accesso alle cure (si pensi, ad esempio, alle persone senza fissa dimora), o coloro che hanno una maggiore probabilità di ricorrere a cure intensive o di subire danni gravi o letali dopo aver contratto la malattia.

Tutti gli aspetti del problema appena illustrati saranno oggetto di una disamina più approfondita nei paragrafi successivi.

---

anche nella Convenzione di Oviedo, all'art. 24, *“Risarcimento per danno ingiusto”*: «La persona che ha subito un danno ingiustificato risultante da un intervento ha diritto a un equo indennizzo nelle condizioni e secondo le modalità previste dalla legge».

## LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI VACCINI IN SITUAZIONE D'URGENZA

---

Lo sviluppo di farmaci e vaccini può richiedere anni, tuttavia gli sforzi collaborativi e le nuove tecnologie stanno riducendo il tempo necessario per predisporre nuovi presidi utili a combattere il Covid-19<sup>11</sup>.

Data l'urgenza imposta dalla pandemia e dalla necessità critica di farmaci e vaccini, le tempistiche e i processi per lo sviluppo di tali prodotti stanno subendo un'accelerazione finora inimmaginabile grazie al sostegno delle Autorità di regolamentazione. Ad esempio, farmaci già precedentemente approvati vengono inseriti in sperimentazioni cliniche in fase avanzata nello sforzo di ridurre i tempi.

Tuttavia, anche se l'accelerazione delle sperimentazioni può promettere un accesso più rapido a farmaci idonei, sarà essenziale garantire che quest'ultimo sia attentamente bilanciato con un'adeguata considerazione del rischio per i partecipanti arruolati, perché sia data assoluta priorità alla sicurezza dei pazienti<sup>12</sup> e si producano dati solidi e pertinenti nel rispetto degli standard etici e della qualità delle prove.

A tal fine, per ogni vaccino non deve essere trascurata alcuna delle regolari fasi di verifica. I tempi brevi che portano alla registrazione rapida devono essere resi possibili grazie alle ricerche già condotte sui vaccini, alle grandi risorse umane ed economiche messe a disposizione e all'attenta quanto rapida e progressiva valutazione in corso d'opera dei risultati via via acquisiti da parte delle Agenzie regolatorie, senza necessariamente attendere il completamento di tutti gli studi.

Anche se il profilo complessivo di sicurezza identificato in soggetti sani non determina specifiche controindicazioni (tra gli eventi avversi gravi riportati sono incluse, per un medicinale le reazioni allergiche), occorre tuttavia stabilire indicazioni specifiche per coloro che presentano situazioni critiche di salute o condizioni particolari (ad es.: gravidanza, allattamento, ecc.). In tali situazioni, così come in caso di immissione in commercio di un nuovo medicinale, gli eventi avversi non noti nel trial clinico e potenziali andranno monitorati nel tempo, in accordo con le autorità regolatorie tramite gli strumenti di osservazione e *follow up* disponibili.

Per comprendere le scelte alla base delle varie tecniche di produzione dei vaccini attuali e futuri, va ricordato che il virus SARS-CoV-2 infetta l'essere umano utilizzando una chiave di ingresso nelle cellule rappresentata da una proteina di superficie denominata *Spike* e, per riprodursi, sfrutta i meccanismi di "traduzione del segnale di tali cellule". Tutti i vaccini attualmente in studio sono stati messi a punto per indurre una risposta che blocca la proteina *Spike* e quindi impedisce l'intero processo. Pertanto, i ricercatori si stanno concentrando sullo sviluppo di:

- Vaccino a RNA: si tratta di una sequenza di RNA (acido ribonucleico) sintetizzata in laboratorio che, una volta iniettata nell'organismo umano, induce le cellule a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (producendo anticorpi che, conseguentemente, saranno attivi contro il virus);

---

<sup>11</sup> Torjesen I (2015) *Drug development: the journey of a medicine from lab to shelf*, Pharm J, online URI: 20068196.

<sup>12</sup> La recente approvazione accelerate del Remdesivir da parte della FDA ne è un esempio.

- Vaccino a DNA: il meccanismo è simile al precedente. In questo caso viene introdotto un frammento di DNA (acido desossiribonucleico) sintetizzato in laboratorio in grado d'indurre le cellule a sintetizzare una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria;
- Vaccino proteico ricombinante: utilizzando la sequenza RNA del virus (in laboratorio), si sintetizzano proteine o frammenti di proteine del capsido (involucro) virale che, combinate con sostanze che esaltano la risposta immunitaria, una volta iniettate nell'organismo, inducono la risposta anticorpale da parte dell'individuo.
- Vaccini a vettore virale: tipicamente basati su un virus esistente (generalmente un adenovirus incompetente per la replicazione) che trasporta la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina spike.
- Vaccini virali inattivati: prodotti coltivando il virus SARS-CoV-2 in colture cellulari e inattivandolo chimicamente.
- Vaccini vivi attenuati: prodotti generando una versione geneticamente indebolita del virus che si replica in misura limitata, non causando la malattia ma inducendo risposte immunitarie simili a quelle indotte dall'infezione naturale.

Nell'eventualità che fossero disponibili più vaccini con differenti caratteristiche, la scelta non potrà essere demandata ai singoli cittadini ma dovrà essere effettuata dai Servizi Sanitari deputati che, a parità di sicurezza ed efficacia, terranno conto delle caratteristiche dei soggetti con comorbilità a maggior rischio.

Alla luce di queste considerazioni, il CSB ritiene che i soggetti da vaccinare dovrebbero avere disponibile un'equilibrata e professionale informazione sulla probabilità di comparsa di una grave reazione avversa (ADR - *Adverse Drug Reaction*), quale ad esempio l'anafilassi, bilanciando però l'eventualità di tale rischio con i peculiari benefici della vaccinazione.

In attesa di tale consulenza, il differimento della vaccinazione può essere giustificato nei soggetti con anamnesi sospetta fino a quando non saranno disponibili solide informazioni sul rischio di ADR.

Le considerazioni dovrebbero, quindi, alimentare un dialogo con l'azienda farmaceutica produttrice per giungere a una più esatta valutazione del rischio conseguente a vaccinazione in individui particolarmente sensibili.

## SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE PER COVID-19

---

In merito ai dubbi sulla **sicurezza della vaccinazione**, anche per quanto riguarda la pandemia attuale, occorre sottolineare che:

- i vaccini utilizzati sono farmaci che rispettano le norme di produzione nazionali ed internazionali;
- ogni lotto di vaccino registrato e autorizzato al commercio viene sottoposto a controlli di sicurezza ed efficacia da parte delle Autorità competenti;
- qualsiasi vaccino deve pervenire da una fonte ufficiale e tramite un percorso tracciato. Nella presente situazione il CSB fortemente raccomanda che tra le informazioni da fornire alla popolazione generale venga sottolineato che alla carenza iniziale nella disponibilità di vaccini contro il Covid-19 non si può né deve supplire con un'oscura reperibilità di vaccini tramite acquisti diretti *on line* o tramite mercati paralleli.
- la vaccinazione rappresenta un atto medico di semplice esecuzione pratica ma, al tempo stesso, resa sicura dall'immediata disponibilità di alcuni presidi essenziali di pronto intervento (adrenalina, cortisonici, ossigeno, defibrillatori - *Gestione ambulatoriale dell'anafilassi dopo vaccinazione<sup>13</sup>*);
- pertanto, tutti i vaccini sono sicuri se somministrati da personale qualificato nel rispetto delle norme di buona pratica (uso di vaccini conservati in modo corretto, utilizzo di appropriate siringhe sterili e monouso, rispetto delle vie e delle sedi di inoculazione prescritte), tenendo conto dei rilievi anamnestici e/o oggettivi che possano controindicare la vaccinazione in maniera temporanea o definitiva.

## VALUTAZIONE DEL BENEFICIO E DEL RISCHIO

---

Se le vaccinazioni non portassero alcun tipo di beneficio, su un piano sia individuale sia collettivo, anche un solo evento avverso grave sarebbe ingiustificabile e inaccettabile.

Le vaccinazioni hanno invece consentito di salvare milioni di vite e di prevenire innumerevoli casi di malattie e di complicazioni, tanto nei Paesi industrializzati quanto in quelli in via di sviluppo.

Considerazioni scientifiche ed etiche impongono, quindi, di continuare l'attuazione di programmi di vaccinazione di massa in forme e modalità adeguate alla situazione epidemiologica e socio-sanitaria di ogni Paese.

Sotto il profilo comunicativo, però, vi è una profonda differenza nell'indicazione all'uso di farmaci (prescritti per curare un soggetto malato) e di vaccini (mezzi di prevenzione raccomandati o resi obbligatori per evitare a un soggetto sano sia di contrarre in un orizzonte temporale ampio una specifica malattia - probabile ma non certa - sia di esserne un mezzo di trasmissione).

Tale differenza rende meno accettabile per il singolo l'ipotesi di un rischio associato alle vaccinazioni e impone un profilo di sicurezza molto elevato, a fronte del quale occorre adottare un approccio scientifico-razionale corretto di **valutazione del rischio**, basato su tre presupposti:

- identificazione del rischio;
- stima del livello e della portata del rischio di danno potenziale;
- valutazione dell'accettabilità del pericolo rispetto ad altri rischi.

Le Istituzioni e gli Organi da essi dipendenti, che hanno la responsabilità costituzionale di tutela della salute del singolo e della collettività, hanno l'obbligo di applicare ogni cautela razionale, applicando i principi legislativi, etici, deontologici, alla valutazione rischi/benefici nella fase di gestione del rischio.

Qualora sussista la condizione di incertezza scientifica che non rende possibile una valutazione completa dei rischi potenziali (e, quindi, della possibilità che un danno si verifichi concretamente), spetta ai responsabili istituzionali, tenuto conto anche delle preoccupazioni dell'opinione pubblica, individuare quale sia il livello minimo di "rischio accettabile" per la società.

Fondamento del percorso logico-valutativo del rischio è il principio di precauzione che, strettamente connesso al fondamento deontologico derivante da Ippocrate, "*primum non nocere*", garantisce prudenza in assenza di certezze scientifiche e in presenza di elementi di rischio.

Nella valutazione del beneficio vanno considerati i seguenti punti:

- **vantaggio della somministrazione del vaccino** in termini di efficacia di una specifica dose;
- **probabilità di contrarre la malattia** che, a sua volta, dipende dall'incidenza della malattia e dal livello di copertura vaccinale nella popolazione oltre che dall'eventuale esposizione ad un caso positivo per i motivi più vari;
- **frequenza e gravità delle complicanze della malattia**, a loro volta influenzate da variabili quali l'età e la presenza di altre patologie debilitanti.

## L'UTILIZZO DEL PLACEBO

---

Una criticità bioetica rilevata nelle sperimentazioni sui vaccini per il Covid-19 riguarda l'uso del placebo. I gruppi trattati e i gruppi di controllo restano a lungo in osservazione, per potere attribuire o meno esclusivamente al vaccino, con ragionevole certezza, le differenze osservate nei soggetti coinvolti nello studio.

Ciò comporta la necessità di conservare il doppio cieco, ossia l'impossibilità per i volontari e per gli sperimentatori di conoscere a chi è stato somministrato il farmaco e a chi il placebo. Peraltro, una tale scelta sperimentale, pur avendo un'inoppugnabile validità scientifica, può confliggere con i principi bioetici perché:

- risulta impossibile rispettare il **principio di beneficalità/non maleficienza** per i volontari del gruppo di controllo, in quanto questi ultimi potrebbero contrarre la malattia senza alcuna possibilità di prevenzione;
- non è garantito il **principio di giustizia**, in quanto i volontari non sono tutti in condizione di avere gli stessi rischi e gli stessi benefici.
- in base al **principio di autonomia**, se i volontari chiedessero di conoscere a quale gruppo appartengono per poter effettuare la vaccinazione effettiva, si aprirebbe il cieco e verrebbe meno l'osservazione dell'efficacia.

Al contempo, va sottolineato che, nel processo di ricerca e sviluppo di un qualsiasi farmaco, l'utilizzo del placebo è eticamente giustificato se, come nel caso dei vaccini, per il gruppo di controllo non è disponibile alcuna terapia di efficacia consolidata.

A garanzia della sua eticità ai fini della ricerca specifica, nel momento in cui viene proposto al paziente, l'utilizzo del placebo ha già ricevuto autorizzazione da parte di un comitato etico che ha analizzato il protocollo sotto tutti i possibili punti di vista.

Diventa quindi fondamentale l'informazione fornita al paziente, al fine di giungere ad una scelta motivata e consapevole.

Peraltro, le informazioni relative al placebo risultano a volte insufficienti e possono così indurre un possibile "frintendimento terapeutico" (incompleta comprensione del messaggio relativo alla terapia) o una erronea interpretazione del placebo come trattamento del tutto inutile.

In realtà, il gruppo trattato con placebo è fondamentale per tenere sotto controllo numerosi fattori confondenti (tra i quali i possibili errori di pazienti e medici, le suggestioni, la fluttuazione spontanea dell'andamento del tempo e dei sintomi della malattia, ecc..) che possono inficiare la lettura dei risultati dell'intero studio annullando, di fatto, la possibilità di riconoscere ed estendere ad una platea sempre più ampia gli effetti realmente benefici di una terapia.

In considerazione delle considerazioni appena esposte, di quanto sancito dalla Dichiarazione di Helsinki: «*nella ricerca sui soggetti umani, le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società*» e delle implicazioni bioetiche relative all'utilizzo del placebo alla luce dello schiacciante vantaggio dei vaccini anti-Covid-

19 finora testati (> 90% di protezione), nel contesto attuale il CSB ritiene essenziale procedere a una verifica epidemiologica accurata e tempestiva della prevalenza dei casi di contagio e malattia in assenza/presenza di vaccinazione in una condizione di cosiddetta "vita reale" e non più di studio randomizzato e controllato.

## TRASPARENZA DELLE INFORMAZIONI

---

Un efficace piano vaccinale può essere raggiunto solo se è sostenuto dalla fiducia e dalla trasparente e completa informazione alla popolazione, che sarà motivata a aderire volontariamente e consapevolmente.

Si dovrebbe attivare, infatti, con i cittadini, un “Patto di salute” basato sulle linee strategiche dell’epidemiologia, della prevenzione e della sensibilizzazione, informazione, formazione e comunicazione.

La comunicazione riveste un ruolo centrale, soprattutto nelle fasi iniziali della campagna vaccinale e nella scelta delle categorie che hanno accesso prioritario al vaccino.

Ad oggi, infatti, anche tra alcuni professionisti sanitari persiste una forma di “esitazione vaccinale”, in relazione alla tempistica della sperimentazione e dell’immissione in commercio dei vaccini per il Covid-19.

Tra le cause che hanno contribuito a generare incertezza, va annoverata anche una strategia di comunicazione “spettacolarizzata”, che ha portato nei *talk show* numerosi “esperti” unitamente ad ospiti “non esperti” in materie scientifiche, producendo così una sovrapposizione di notizie spesso contrastanti e non suffragate da letteratura scientifica.

Nei social media, infine, si sono riversate notizie prive di qualsiasi fondamento, che hanno reso impossibile una comprensione univoca e adeguata degli argomenti relativi al nuovo virus SARS-CoV-2.

Pertanto, è fondamentale che, *in primis*, la comunicazione fornisca in maniera trasparente e completa tutte le informazioni sull’efficacia e la sicurezza dei vaccini.

Il coinvolgimento globale delle aziende farmaceutiche in una ricerca estremamente rapida di vaccini efficaci suscita perplessità e diffidenza, probabilmente per la sottovalutazione da parte dei media del fatto che lo studio di ogni vaccino sottoposto ad autorizzazione ha seguito o seguirà tutte le fasi della ricerca previste per l’immissione sul mercato – sia pure con una velocità mai riscontrata in passato perché garantita dall’immenso supporto economico offerto dai governi di tutto il mondo.

Alla eccezionalità della tempistica di sperimentazione clinica, del coinvolgimento industriale mai realizzato prima e del rischio globale per la popolazione, deve corrispondere una altrettanto eccezionale completezza - e trasparenza - nelle informazioni sui dati della ricerca. È quanto mai necessario esplicitare tutti i possibili eventi avversi rilevati durante le fasi della sperimentazione, distinguendoli quanto più chiaramente possibile dalle associazioni casuali.

A tal fine deve essere garantita la registrazione tempestiva dei tassi di copertura vaccinale e degli eventi avversi - anche inattesi - correlati alla vaccinazione, attraverso un attento sistema di

monitoraggio degli stessi (cosiddetta “vaccinovigilanza”), in modo da fornire pubblica garanzia del monitoraggio sulla efficacia e sulla sicurezza.

La possibilità di accesso a tali informazioni, fornite in maniera trasparente, chiara, aggiornata, comprensibile a tutta la popolazione e condivisa con le Autorità competenti è, infatti, il prerequisito necessario a suscitare e mantenere fra cittadino e istituzioni un clima di mutua fiducia.

In tale luce, l’istituzione di un organismo di riferimento pubblico composto da professionisti qualificati, a garanzia di risposte chiare e personalizzate alle domande dei singoli cittadini, rappresenterebbe un modo rispettoso di accogliere le preoccupazioni (anche quando queste siano basate su informazioni o convinzioni scientificamente inesatti) di quanti oscillano fra la disillusione e l’assoluto bisogno di riacquisire fiducia nelle autorità. Una tale scelta sarebbe fondamentale anche per creare consapevolezza nella cittadinanza ed evitare che le persone attingano informazioni errate e pericolose da fonti non autorizzate.

Deve essere inoltre garantita analogo trasparenza nella comunicazione dei criteri per la scelta delle priorità, perché la popolazione possa comprendere le motivazioni alla base di ritardi e di apparenti temporanee esclusioni da una pratica che è avvertita ormai come universalmente acquisita per diritto di nascita.

Maggiore sarà la comprensione dei dati e dei criteri di scelta, maggiore sarà la partecipazione volontaria alla campagna vaccinale, che potrà infatti raggiungere livelli di reale efficacia solo in caso di un’estesa adesione basata sulla volontarietà piuttosto che subita come intervento coercitivo.

Allo stesso modo, come in parte anticipato accennato nel paragrafo relativo alla sicurezza, i cittadini debbono essere adeguatamente informati sul rischio per la salute derivante dall’acquisto di vaccini *on-line* o da fonti non ufficiali e istituzionali: le pandemie rappresentano un’opportunità senza precedenti per chi ha comportamenti criminali e opportunistici, e la distribuzione di prodotti farmaceutici scadenti e contraffatti, compresi i vaccini contro il Covid-19, rimane tra gli obiettivi più ambiti della criminalità organizzata.

A causa dell’ampia diffusione della malattia, la domanda di cure può essere talmente elevata da rischiare di superare i limiti di approvvigionamento pubblico in numerosi Paesi ed incoraggiare, così, tante persone a cercare il vaccino in canali diversi da quelli sicuri.

I vaccini contraffatti, oltre a essere inutili nella lotta alle pandemie per mancata protezione (non riescono, infatti, ad assicurare il raggiungimento della percentuale soglia di vaccinazioni stimata per l’“effetto gregge”), rappresentano un gravissimo rischio per la salute individuale e pubblica per la possibile contaminazione da sostanze tossiche legata alla produzione in laboratori privi degli standard richiesti.

In altri termini, il paziente che assume il farmaco contraffatto subirà danni sia per il mancato effetto terapeutico sia per gli eventuali effetti collaterali, con probabili conseguenze, talvolta anche letali<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> <https://europa.today.it/attualita/falsi-vaccini-europol-allarme.html>

## PERSONE CON DISABILITÀ

---

La comunicazione pubblica sulla pandemia, sui vaccini e sui relativi rischi deve garantire l'accessibilità e la fruibilità dell'informazione all'intera popolazione attraverso appropriati strumenti, prevedendo fra l'altro l'utilizzo della lingua dei segni e della sotto-titolatura per le persone sorde e ipoudenti<sup>15</sup>.

Tra i soggetti destinatari delle prime dosi del vaccino vanno anche incluse tutte le persone e gli operatori delle residenze e dei centri diurni dedicati a pazienti con disabilità, considerando sia l'alto rischio di insorgenza di focolai nelle strutture chiuse sia la precaria condizione di salute degli ospiti.

Nella seconda fase della campagna vaccinale, poi, insieme a chi è a diretto contatto con esse (assistenti domiciliari o privati e *caregiver*), vanno inserite, *in primis*, le persone non autosufficienti, quelle in assistenza domiciliare perché solo parzialmente indipendenti dall'aiuto esterno e quelle con disabilità che presentano comorbilità a maggior rischio (persone immunodepresse o con esiti di patologie oncologiche o altre particolari affezioni che aumentano il rischio di malattia in caso di contagio...).

Tutte queste, infatti, sono doppiamente esposte ai pericoli dell'infezione sia perché le condizioni di salute possono peggiorarne il decorso di malattia sia perché un quadro patologico complesso influenza negativamente il tipo e la qualità di vita dei diretti interessati e dello stesso personale di assistenza, specialmente se di ambito familiare.

Degno di particolare nota è il caso delle persone con disabilità intellettive, relazionali o psicosociali. In tutte queste, infatti, il rischio di contagio è per sua natura superiore alla media, per l'estrema difficoltà a rispettare le misure di protezione individuale. Esso, poi, si aggrava ulteriormente in corso di ricovero ospedaliero (ad es. per infezione da SARS-CoV-2), a causa dell'incapacità di realizzare la necessaria attiva collaborazione con il personale di assistenza, specie quando non può essere assicurata la presenza dei *caregiver* abituali. Lo stesso vale per le persone che richiedono un'assistenza anche in ospedale molto elevata, a causa dell'impossibilità a svolgere azioni della vita quotidiana come il mangiare, andare al bagno, girarsi nel letto, etc.

Nella somministrazione del vaccino a persone con disabilità intellettiva e relazionale il personale addetto dovrebbe avere una formazione sul modello di altre esperienze analoghe<sup>16</sup> oppure farsi assistere dai *caregiver* di quelle persone.

---

<sup>15</sup> Vedi le ricerche dell'International Disability Alliance, <http://www.internationaldisabilityalliance.org/covid-drm>, dell'International Disability and Development Consortium, <https://www.iddcconsortium.net/>, del Disability Rights Monitor in collaborazione con l'IDDC, il Disability Rights Fund e dell'Università di Pretoria, <https://covid-drm.org/>.

<sup>16</sup> Vedi il progetto DAMA dell'Ospedale San Paolo di Milano diffuso in vari ospedali italiani, [http://www.progettodama.it/DAMA/Home\\_Page.html](http://www.progettodama.it/DAMA/Home_Page.html). Vedi anche l'esperienza della Società italiana di odontostomatologia per l'handicap (SIOH), <https://www.sioh.it/centri-di-cura> ed il volume SIOH. Manuale di odontoiatria speciale. Milano, EDRA S.P.A., 2019.

## POPOLAZIONE ANZIANA

---

La prevenzione vaccinale è una delle risposte più appropriate alle sfide per la salute e lo sviluppo di una popolazione e contribuisce a migliorare, in modo significativo, la salute della quota di popolazione che invecchia. Gli ultrasessantenni sono, infatti, più a rischio di forme gravi di Covid-19 e coprono il 95% dell'intera casistica ad esito fatale<sup>17</sup>.

Tuttavia, non ha senso definire un'età standard di fragilità (intesa come facile suscettibilità a varie patologie) che, per chi ha più di una malattia, interviene già a 60 anni mentre per altri non accenna a realizzarsi nemmeno oltre i 90 anni<sup>18</sup>. In tale luce proporre una priorità vaccinale per gli anziani richiede di affrontare, fra gli altri, il problema dell'ageismo<sup>19</sup>.

Se si osserva poi, quanto l'anziano sia rimasto isolato nel corso della pandemia, non solo per l'eventuale degenza nelle residenze sanitarie assistite, ma anche per il quotidiano, esasperato allontanamento da qualsiasi potenziale (e a volte immaginifica) fonte di contagio domiciliare da parte dei familiari, si ritiene importante sottolineare quanto l'impatto psico-affettivo dell'isolamento sia devastante non solo per l'anziano, nel quale, fra l'altro, un'eventuale disabilità cognitiva peggiora rapidamente, ma anche per la figura del *caregiver*. Quest'ultima, infatti, soprattutto se familiare e donna, va spesso incontro al cosiddetto *burn-out*<sup>20</sup>, con insorgenza di forme di ansia e depressione talora gravi<sup>21</sup>.

---

<sup>17</sup> [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess\\_deaths.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm) (ultimo accesso 26-12-2020).

<sup>18</sup> Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J et al. *Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 62: 731–7, 2007.

<sup>19</sup> [https://www.treccani.it/vocabolario/ageismo\\_res-50bce5a1-8991-11e8-a7cb-00271042e8d9\\_%28Neologismi%29/](https://www.treccani.it/vocabolario/ageismo_res-50bce5a1-8991-11e8-a7cb-00271042e8d9_%28Neologismi%29/) (ultimo accesso 26-12-2020). L'ageismo è, definito dalla Treccani come "forma di pregiudizio e svalorizzazione ai danni di un individuo verso le persone anziane" in linea con quello che Apriceno ha definito "ageismo ostile", in contrasto con il cosiddetto "ageismo benevolo" (Apriceno MB et al. *Prioritizing Healthcare and Employment Resources during COVID-19: Roles of Benevolent and Hostile Ageism*. Gerontologist. 2020 Oct 29; gnaa165. doi: 10.1093/geront/gnaa165. Online ahead of print.). Entrambi i tipi di ageismo, però, nascondono in sé il pericolo della discriminazione, una grave negazione, cioè, del principio bioetico di giustizia. Anche la forma benevola, infatti, nonostante sembri ispirarsi ai massimi buoni propositi e sia quindi lungi da un atteggiamento negativo, nel momento stesso in cui dedica all'anziano attenzioni eccessive e mal declinate sotto il profilo lessicale, crea involontariamente una chiara dicotomia fra l'efficienza del giovane e il bisogno di protezione del vecchio. La forma "ostile" rappresenta un preconcetto per cui l'anziano rappresenterebbe un peso per la società, in quanto in grande misura dipendente dagli altri, non produttivo, fonte di spesa sempre crescente e, soprattutto, già sufficientemente vicino alla fine della vita da poter essere quasi responsabilizzato alla "giusta" soluzione dei tanti problemi quotidiani attraverso l'accettazione della ineluttabilità di un *exitus* imminente. L'ageismo benevolo, per l'autrice, è invece uno stereotipo, come tale spesso altrettanto improprio, basato sulla convinzione che l'anziano sia un membro della società da valorizzare quanto meno come memoria storica della famiglia, esperienza di vita da trasmettere alle altre generazioni, fonte di risparmi da mettere a disposizione dei familiari, supporto affettivo ed educativo. La persona anziana rischia così di rimanere vittima della cosiddetta "impotenza appresa" in base alla quale un atteggiamento paternalistico induce una condizione di stress che comporta l'aumento dei livelli circolanti di cortisolo ed altri ormoni responsabili di un progressivo decadimento muscolare e cognitivo e condiziona nel tempo una minore efficienza nello svolgimento dei compiti abituali (Cary, L. A., Chasteen, A. L., & Remedios, J. (2017). *The Ambivalent Ageism Scale: Developing and validating scale to measure benevolent and hostile ageism*. Gerontologist. 2017 Apr 1;57(2):e27-e36. doi: 10.1093/geront/gnw118; Hehman JA, Bugental DB. *Responses to patronizing communication and factors that attenuate those responses*. Psychol Aging. 30: 552-60, 2015). Nell'immaginario stesso dell'anziano, l'insicurezza che ne deriva - e che dipende ampiamente da un'immagine sociale artefatta - anticipa spesso la fragilità e ne accelera la comparsa proprio per l'impatto psicologico negativo associato (Stewart, T. L., Chipperfield, J. G., Perry, R. P., & Weiner, B. *Attributing illness to "old age": Consequences of a self-directed stereotype for health and mortality*. Psychol Health. 27: 881-97, 2012). Si configura quindi un quadro di per sé lontano nel tempo, ma rifiutato sin dall'età giovanile perché vissuto come negativo, pre-terminale e quindi deprimente (Chrisler J, Barney A, Palatino B. (2016). *Ageism can be hazardous to women's health: Ageism, sexism, and stereotypes of older women in the health care system*. Journal of Social Issues,72(1), 86-104. <https://doi.org/10.1111/josi.12157>).

<sup>20</sup> Nel Dizionario di Medicina della Treccani (2010), il *burn-out* è descritto come «stato patologico (dall'ingl. «bruciare completamente») che si verifica in individui che svolgono professioni di aiuto... Il *b.* compare in figure professionali che devono sostenere in modo adeguato il proprio stress psicoemotivo e quello della persona assistita. Se la fase di logoramento psicologico non è gestita o non risulta controllata, si osserva una progressione del danno psichico e fisico che può evolvere fino al suicidio». Facendo, poi, riferimento 11<sup>a</sup> revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie dell'OMS, la versione 2019 dell'Atlante Treccani ne riporta come sintomi: sensazione di esaurimento; estraneità o sentimenti cinici o negativi nei confronti del proprio lavoro e prestazioni professionali ridotte.

<sup>21</sup> Carpinelli Mazzi M et al. *Time of isolation, education and gender influence the psychological outcome during COVID-19 lockdown in caregivers of patients with dementia*. Eur Geriatr Med. 11: 1095-8, 2020.

In tale contesto, una campagna vaccinale ben condotta può prevenire anche le gravi conseguenze di tali forme di isolamento, ripristinando le condizioni di una indispensabile socializzazione e relazionalità affettiva.

Le soluzioni tecniche sono apparentemente disponibili anche sotto il profilo bioetico: il *Global Vaccine Action Plan*<sup>22</sup> e l'*Immunization Agenda 2030*<sup>23</sup> raccomandano infatti a tutte le Nazioni di abbattere le barriere burocratiche e centralizzare una campagna vaccinale adeguata e ispirata al **principio di giustizia**.

In questa luce essi suggeriscono che l'accesso al vaccino e la sorveglianza degli effetti e del grado di adesione fra gli anziani siano equi e garantiti non solo dal singolo governo (anche attraverso gruppi di lavoro specifici quali i *National Immunization Technical Advisory Groups* o *NITAGs*) ma anche dal volontariato sociale di sostegno, dalle fondazioni private e dal coinvolgimento responsabile dell'intera cittadinanza.

Tale contesto favorisce la realizzazione del **principio di autonomia** in rapporto al consenso dell'anziano al vaccino: il volontariato sociale potrebbe essere un elemento di punta nell'informazione ben condotta perché interpretata come "neutrale", cioè, non pilotata da organi di informazione vissuti sempre più come "*longa manus*" del potere.

Anche il personale sanitario dovrebbe essere coinvolto appieno in tale attività ma, come già segnalato nel precedente documento del CSB sui vaccini<sup>24</sup>, solo se informato appieno sulla dinamica continua degli effetti collaterali e/o avversi via via registrati a livello locale ed internazionale, potrà essere convinto della bontà della scelta e rendere a sua volta convincente il messaggio che trasmetterà.

Un'informazione trasparente, tra l'altro, giustificherebbe appieno la scelta di offrire priorità – sempre nel rispetto dell'autonomia decisionale del singolo – al personale sanitario coinvolto nell'assistenza e agli anziani con comorbilità e/o altre caratteristiche cliniche di fragilità.

Il personale, infatti, è esposto non solo a un maggior rischio di contrarre ma anche di trasmettere la malattia ai propri assistiti più fragili. Per la stessa ragione, si ribadisce che dovranno essere inseriti fra i primi fruitori della vaccinazione tutti coloro che per motivi di lavoro o commerciali intessono rapporti con le strutture di degenza.

Inoltre, non trova fondamento etico e, soprattutto, non offre prospettive altrettanto certe l'ipotesi che si debba evitare di dare priorità agli anziani fragili per un malinteso bisogno di disinvestire da progetti potenzialmente destinati a scarso successo

Chi pensa, infatti, di dover procedere prima con le età infantilo-giovanili e adulte per ottenere un'immunità estesa, che a sua volta possa evitare il contagio dei più anziani, non ha a disposizione

---

<sup>22</sup> The World Health Organization. *The Global Vaccine Action Plan 2011–2020*. Geneva; 2013.

<sup>23</sup> The World Health Organization. *Immunization Agenda 2030: A Global Strategy To Leave No One Behind*. 2019 January 6, 2020; <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030> (ultimo accesso 26-12-2020).

<sup>24</sup> *Valore bioetico delle vaccinazioni*, ibidem.

elementi chiari né sulla durata della risposta immunitaria anche nel giovane né sulla possibilità di generare una pericolosa coorte di portatori sani liberi di infettare le persone fragili<sup>25, 26</sup>.

Alla luce di quanto descritto, **il CSB ritiene opportuno, anche sotto il profilo bioetico, procedere alla prioritaria vaccinazione delle persone anziane.**

---

<sup>25</sup> Lei Q et al. *Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections*. *Allergy*. 2020 Oct 10;10.1111/all.14622. doi: 10.1111/all.14622. Online ahead of print.

<sup>26</sup> Si veda la nota 9.

## ADESIONE ALLA VACCINAZIONE: OBBLIGATORIETÀ LEGALE O OBBLIGATORIETÀ MORALE?

---

I vaccini, come gli antibiotici, sono tra le più importanti conquiste della medicina, e hanno modificato radicalmente lo scenario della sanità pubblica e la speranza di vita delle persone.

La vaccinazione è ricompresa nella più ampia categoria dei trattamenti sanitari ed è un atto medico, la cui correttezza bioetica deve essere valutata secondo i criteri di qualsiasi atto medico, e in particolare in base a quelli del rapporto rischio/beneficio (**principio di beneficiabilità/non maleficenza**) e del consenso informato.

Il consenso informato e consapevole dell'individuo deve essere il più ampio possibile, anche in sede di prevenzione, ossia quando si ricorre a pratiche di vaccinazione o immunizzazione. In tal senso il rispetto del **principio di autonomia** prevede che ogni rapporto giuridico in materia di salute si basi non sulla forza o sulla coazione ma sul consenso e sulla libera decisione.

Il rispetto della persona umana non può essere prevaricato, sia quando l'intervento sanitario è diretto al bene del singolo sia quando è coinvolto il bene collettivo. Tuttavia, la mancata adesione di un numero sufficiente di assistiti conduce ad interrogarsi sulla necessità e liceità di un obbligo vaccinale.

La vaccinazione, se effettuata in forma capillare, si configura come un'azione solidaristica, rappresentando un mezzo di protezione sia per chi la riceve sia per l'insieme della popolazione (cosiddetta "immunità di gregge"<sup>27</sup>). La solidarietà, peraltro, non potrà essere considerata come fine a sé stessa ma dovrà essere sostenuta dalla previsione di un adeguato risarcimento dei danni eventuali correlati alla vaccinazione<sup>28</sup>.

Inoltre, come sarà illustrato in uno specifico paragrafo, i benefici diretti derivanti dall'essere immunizzati per la malattia e quelli indiretti derivanti dalla realizzazione dell'"immunità di gregge" consentono di ridurre i costi dell'assistenza sanitaria e ospedaliera e, al contempo, di allocare risorse pubbliche per il bene comune.

Il CSB pertanto ritiene che, per quanto possa essere legittimo e ragionevole il carattere di obbligatorietà della vaccinazione, è sicuramente più auspicabile percorrere la strada dell'adesione volontaria e spontanea da parte del maggior numero possibile dei cittadini, privilegiando un approccio fondato sulla responsabilità e sulla formazione di una coscienza sociale che aiuti a comprendere che la vaccinazione contro il Covid-19 è un dovere morale per il bene proprio ma anche, e soprattutto, della popolazione più debole o fragile.

---

<sup>27</sup> Al fine di configurare una campagna vaccinale come intervento di sanità pubblica (di beneficio per la società), è necessario raggiungere e mantenere nel tempo elevati livelli di **copertura vaccinale** (frazione di soggetti vaccinati rispetto alla popolazione target individuata). I livelli ottimali di copertura vaccinale da raggiungere dipendono da molteplici fattori tra cui il tipo di agente infettivo, la struttura geografica e socioculturale di un Paese, lo stato di salute della popolazione. La copertura vaccinale di una popolazione è funzione di diversi elementi, ad esempio, la disponibilità del vaccino e le modalità di dispensazione al pubblico (politiche vaccinali) ma anche l'accettazione da parte della popolazione e degli operatori sanitari.

<sup>28</sup> Si veda nota 10.

Un ruolo essenziale in tal senso sarà svolto da un'informazione scientifica precisa e veritiera, che non si concentri solo sui rischi, ma illustri anche i benefici individuali e collettivi, così come le possibili disastrose conseguenze di un'estesa astensione dalla vaccinazione.

Risulta molto preoccupante la posizione di esitazione vaccinale da parte di persone che appartengono a un servizio pubblico e che rifiutano la vaccinazione o il consenso ad essere vaccinati, in quanto questa potrebbe contribuire a un ritardo dell'“effetto gregge” a danno di altre persone che, pur desiderandolo, non potrebbero essere vaccinate nel breve termine in quanto inserite in una classe considerata a minor rischio o di minore urgenza sotto il profilo dell'interesse sociale.

Resta legittimo, allora, parlare di obbligo morale di provvedere alla salute propria e degli altri, in considerazione del fatto che, in ogni comunità, per fondati motivi sanitari, alcuni individui non possono essere vaccinati e devono essere quindi tutelati da chi può sottoporsi al vaccino.

A fronte della libertà di mettere a rischio la propria vita o la propria salute per motivi ideali, sarà necessario sottolineare l'assoluta illiceità morale e legale di qualsiasi comportamento che metta a rischio la salute degli altri e, in particolare, dei soggetti più fragili.

A tale proposito, appare utile di sottolineare che, in analogia a quanto stabilito per casi di trattamento sanitario obbligatorio, il diritto alla salute della collettività (**principio di beneficiabilità/non maleficenza**) dovrebbe prevalere sul diritto alla libertà del singolo (**principio di autonomia**).

Chiunque, quindi, nonostante la formazione e l'intensa opera di persuasione orientata al rispetto dell'altro e al corrispondente dovere di adoperarsi per evitare di divenire veicolo di contagio, decidesse di non vaccinarsi, dovrà quanto meno attenersi all'obbligo di isolamento immediato alla prima comparsa di sintomi sospetti.

Il CSB ritiene che i medici, gli operatori sanitari e tutti coloro che operano nelle strutture residenziali e che sono a contatto con le persone vulnerabili, con gli anziani e con le persone con disabilità siano investite di maggiori responsabilità in tal senso, anche in virtù del rispetto di un obbligo deontologico.

L'art. 9 del Codice di Deontologia Medica<sup>29</sup> prescrive l'obbligo per il medico di mettersi a disposizione dell'Autorità competente in caso di catastrofe, calamità ed epidemia. Trattasi di compiti assistenziali cui il medico non può sottrarsi in caso di eventi che abbiano rilevanza collettiva.

I professionisti sanitari, in particolare, sono tenuti a garantire un'adeguata copertura vaccinale, ritenuta prerequisite imprescindibile fin dall'ammissione ai corsi di laurea, proprio per la responsabilità verso sé stessi e verso le persone che sono chiamate a tutelare con la loro attività.

Se tale obbligo morale e deontologico è richiesto per espletare la propria attività routinaria, diventa ineludibile in una situazione pandemica epocale come quella attuale, soprattutto se costituisce l'unica risposta ad una patologia per la quale non sussistono ancora terapie e che sta riversando i suoi effetti devastanti in ogni ambito delle società.

---

<sup>29</sup> I medici sammarinesi condividono il Codice di Deontologia Medica della FNOMCEO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri italiani).

Alla luce di tali considerazioni, l'eventuale rifiuto del vaccino da parte dei professionisti sanitari pregiudicherebbe il loro impegno nella cura e confliggerebbe con il giuramento deontologico del "*primum non nocere*".

L'eventuale ricaduta in termini sanzionatori spetterebbe dunque ai rispettivi ordini professionali, chiamati a valutare, caso per caso, le motivazioni alla base della scelta e la responsabilità del rifiuto alla vaccinazione dei propri iscritti, in relazione alla ricaduta sulla tutela della salute e della vita delle persone loro affidate<sup>30</sup>.

---

<sup>30</sup> A questo proposito è utile citare - sia pure in tema di prevenzione di malattie infantili – quanto riportato da *Vaccini e Vaccinazioni*, Position Paper della Società Italiana di Farmacologia, e delle Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana Medici Pediatri, 2017 pag. 12: «alla fine di luglio 2016 lo Stato della California (USA) ha sancito che i convincimenti personali non sono motivo accettabile di esenzione dalle vaccinazione e ha rinforzato il filtro scolastico, rendendo non legalmente ammissibile il rifiuto per motivi religiosi o filosofici. La nuova norma di fatto restringe molto l'ambito di discrezione dei genitori, proibendo alle scuole di ammettere bambini che non siano in regola con un elenco predefinito di vaccinazioni. Le uniche eccezioni ammesse sono quelle per motivi di salute»...omissis...«Nonostante che negli Stati Uniti il tema delle libertà individuali sia molto sentito (è oggetto del primo emendamento della Costituzione), la Corte Suprema ha chiarito, ad esempio, che la libertà di religione «non include la libertà di esporre la comunità o il singolo bambino alle malattie infettive», soprattutto in funzione del fatto che la scelta di "non vaccinare" è basata su opinioni personali e non suffragata da prove scientifiche.

## BENEFICI ECONOMICI DI UNA VACCINAZIONE SU LARGA SCALA

---

Come accennato nel paragrafo precedente, in prospettiva di un'adeguata politica vaccinale, i decisori non dovranno solo obbedire ai principi sanciti dalla Dichiarazione Universale dei Diritti Umani (1948)<sup>31</sup>, ma anche valorizzare gli effetti economici positivi per il Sistema Sanitario Nazionale riconosciuti in letteratura a una immunizzazione massiva e continua.

La vaccinazione rappresenta uno degli interventi sanitari dal miglior profilo costo-beneficio. Esse, infatti, grazie ai casi di malattia prevenuti e alle relative complicanze evitate, possono generare importanti risparmi per il Sistema Sanitario di una Nazione oltreché per la Società stessa.

La vaccinazione riveste un ruolo importante nell'ottica della sostenibilità dei Servizi Sanitari, in particolare nel contesto della crescente pressione sui bilanci degli stessi.

I vaccini generano risparmi evitando ricoveri, interventi medici, ricorso ai farmaci e infezioni nosocomiali.

Fra i benefici economici succitati, oltre a un calo della spesa individuale annuale aggiustata per la qualità di vita (*QALY*, pari in Europa a € 20-30.000<sup>32</sup>), si annovera la riduzione della frequenza di comparsa o aggravamento delle comorbidità e del conseguente ricorso alla politerapia (elevato numero di farmaci). Quest'ultima, infatti, si associa tipicamente a scarsa *compliance* (adesione alla prescrizione medica), provocando in tal modo sensibili danni economici e sanitari in termini, rispettivamente, di spreco di confezioni inutilizzate e di aggravamento delle malattie croniche<sup>33</sup>.

Un ulteriore vantaggio economico e sanitario di una politica vaccinale efficace su larga scala è, infine, il minor utilizzo di antibiotici, con conseguente riduzione dell'antibiotico-resistenza e dei problemi correlati<sup>34,35</sup>.

Il CSB ritiene che tali considerazioni possano – e debbano - condurre ogni Istituzione alla scelta di impegnare il massimo possibile delle risorse umane ed economiche a favore di un'attività di coinvolgimento utile al conseguimento di un'adesione di massa al vaccino.

---

<sup>31</sup> [https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR\\_Translations/itn.pdf](https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/itn.pdf) (ultimo accesso 26-12-2020)

<sup>32</sup> Szucs TD, Pfeil AM A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination. *Pharmacoeconomics*. 31: 125–36, 2013.

<sup>33</sup> Bonanni P, Picazo JJ, Remy V (2015) *The intangible benefits of vaccination—what is the true economic value of vaccination?* *J Market Access Health Policy*. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.26964>.

<sup>34</sup> Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, Patrick DM, Marra F. *The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study*. *Clin Infect Dis*. 49: 750–6, 2009.

<sup>35</sup> Lipsitch M, Siber GR *How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem?* *mBio*. 2016 Jun 7;7(3):e00428-16. doi: 10.1128/mBio.00428-16.

## CONSIDERAZIONI FINALI E RACCOMANDAZIONI

---

Il problema dell'accessibilità equa ai farmaci e ai vaccini anche nel contesto pandemico attuale, pur diversificandosi nei differenti sistemi sanitari, riguarda il diritto universale alla tutela della salute, pertanto deve essere inquadrato in una prospettiva di diritti umani e di rispetto dei principi bioetici universali.

Mai come in questa situazione pandemica, orientare le scelte in termini di equità, gratuità e accessibilità individuando, aggiornando costantemente e rendendo trasparenti e comprensibili i dati scientifici alla base delle scelte stesse, è un dovere etico per tutti i decisori, sanitari e politici, oltre che elemento imprescindibile per l'auspicabile coinvolgimento della cittadinanza in un clima di rinnovato senso di sicurezza e protezione.

L'adesione vaccinale passa soprattutto attraverso una informazione corretta e scientificamente fondata, che costituisca un argine al dilagare delle cosiddette *fake news*, specie quando diffondano l'immotivata preoccupazione sui rischi dei vaccini anti-Covid-19, derivanti anche dalla rapidità di realizzazione<sup>36</sup>.

In questo contesto risulta altresì importante rafforzare l'educazione collettiva con un richiamo pressante al più rigoroso rispetto delle elementari regole di igiene sia a livello individuale sia nella vita di comunità. Poche regole d'igiene e di comportamento possono essere fondamentali nell'impedire l'ampiezza e la rapidità di diffusione del virus.

Sulla base dei principi bioetici esposti e degli obiettivi vaccinali, si potranno individuare i criteri per la scelta delle **priorità di somministrazione**, nello specifico:

- la tutela della vita e della salute delle persone più vulnerabili (che contribuisce anche a ridurre i costi sociali ed economici dei decessi e delle ospedalizzazioni);
- la protezione dei professionisti ad elevato rischio di esposizione al virus, a sua volta in grado di interrompere la catena di possibili ulteriori fonti di diffusione dell'infezione al di fuori dei nosocomi;
- la garanzia di un pieno equilibrio sociale basata sull'assenza di evidenti sperequazioni di trattamento;
- il mantenimento delle funzioni essenziali dello Stato (polizia, vigili del fuoco, protezione civile, dipendenti di servizi essenziali pubblici, ...) e di servizi funzionalmente indispensabili alla Società (operatori dei trasporti, delle farmacie, ...).

Alla luce di quanto sin qui esposto, **il CSB raccomanda di:**

- **garantire un efficiente ed efficace sistema di comunicazione alla cittadinanza, fondato sulla trasparenza delle informazioni relative ai rischi e ai benefici (individuali e sociali) della vaccinazione;**

---

<sup>36</sup> Per i puntuali riferimenti scientifici al processo di ricerca e sviluppo dei vaccini e alla loro sicurezza si rimanda ai relativi box in allegato al documento.

- definire un numero congruo di sedi vaccinali negli ospedali e/o in altri presidi sanitari in modo da dare una opportuna copertura geografica alla densità della popolazione, evitando dannosi assembramenti;
- contrastare con determinazione la dannosa contro-informazione non scientifica per via mediatica, attraverso un organismo istituzionale qualificato in grado di fornire risposte chiare ed eventualmente personalizzate ai singoli cittadini. È certamente strategico contrastare e scientificamente fugare i dubbi immotivati sulla scarsa sicurezza del vaccino, il più delle volte diffusi dai canali “social”, che trovano la loro forza nell’emotività e nell’impreparazione di tanti.
- assicurare una chiara comunicazione dei criteri per la scelta delle priorità della vaccinazione;
- garantire un’efficace vaccinovigilanza attraverso la registrazione tempestiva dei tassi di copertura vaccinale e degli eventi avversi anche inattesi correlati alla vaccinazione;
- procedere a una verifica epidemiologica accurata e tempestiva della prevalenza dei casi di contagio e malattia in assenza/presenza di vaccinazione in una condizione di cosiddetta “vita reale” e non più di studio randomizzato e controllato;
- contrastare efficacemente il commercio di vaccini e farmaci illegali sia *on line* sia nel sommerso;
- garantire la gratuità della vaccinazione;
- consentire priorità di vaccinazione al personale sanitario coinvolto nell’assistenza e agli anziani con comorbilità e/o altre caratteristiche cliniche di fragilità, nonché tutti coloro che intessono rapporti con le strutture di degenza per motivi di lavoro o commerciali;

Per queste ultime categorie professionali, il CSB raccomanda fortemente un’obbligatorietà morale e deontologica alla vaccinazione, richiamando l’attenzione dei rispettivi ordini professionali, ove applicabile, o dei responsabili delle strutture di residenza, sulla necessità di valutare, caso per caso, le motivazioni alla base della scelta e le responsabilità del rifiuto alla vaccinazione dei propri iscritti, in relazione alla ricaduta sulla tutela della salute e della vita delle persone loro affidate.

Infine, in un contesto più ampio, il CSB altresì raccomanda di:

garantire per la tutela della Comunità che la “corsa al vaccino anti Covid-19” non pregiudichi la prevenzione delle altre malattie vaccino-prevenibili già acquisite quale diritto di salute per i cittadini.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

---

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
2. <https://www.coe.int/en/web/bioethics/covid-19>
3. <https://www.aifa.gov.it/comirnaty>  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32623-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32623-4/fulltext)
4. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2774383>
5. Oliver S.E. et al, *The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States*, December 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report 2020 / Vol. 69 / No. 50
6. Polack F.P. et al, *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*, N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
7. US Food & Drug Administration (FDA): *Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2020. Available from URL: <https://www.fda.g...>
8. US Food & Drug Administration (FDA): *FDA news release: FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing Emergency Use Authorization for first COVID-19 vaccine*. US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2020. Available from URL: <https://www.fda.g...>
9. US Food & Drug Administration (@fda.gov): *"The FDA is aware that some vials of the Pfizer-BioNTech #COVID19 Vaccine have contained extra product after five doses are obtained. The agency is working with Pfizer to determine the best path forward, and will share additional updates as we have them."* Twitter. [https://twitter.com/US\\_FDA/status/1339363303185854470](https://twitter.com/US_FDA/status/1339363303185854470)
10. Pfizer Inc and BioNTech Manufacturing GmbH: *Fact sheet for recipients and caregivers Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older*. US Food & Drug Administration (FDA). Silver Spring, MD. 2020. Available from URL: <https://www.fda.g...>
11. ClinicalTrials.gov: *Study to describe the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...>
12. ClinicalTrials.gov: *A trial investigating the safety and effects of four BNT162 vaccines against COVID-2019 in healthy adults*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...>
13. ClinicalTrials.gov: *Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...>
14. ClinicalTrials.gov: *Dose-confirmation study to evaluate the safety, reactogenicity, and immunogenicity of mRNA-1273 COVID-19 vaccine in adults aged 18 years and older*. US

- National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
15. ClinicalTrials.gov: *A study to evaluate efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 vaccine in adults aged 18 years and older to prevent COVID-19*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
  16. ClinicalTrials.gov: *A study of a candidate COVID-19 vaccine (COV001)*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
  17. ClinicalTrials.gov: *Investigating a vaccine against COVID-19*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
  18. ClinicalTrials.gov: *A study of Ad26.COV2.S for the prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in adult participants (ENSEMBLE)*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
  19. ClinicalTrials.gov: *A study of Ad26.COV2.S in adults (COVID-19)*. US National Library of Medicine (NLM). Bethesda, MD. 2020. Available from URL: <https://clinicalt...> .
  20. Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, et al: *SARS-CoV-2 vaccine development: current status*. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(10):2172-2188. [PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...](#) PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
  21. Moderna, Inc: *Moderna's COVID-19 vaccine candidate meets its primary efficacy endpoint in the first interim analysis of the phase 3 COVE study*. Moderna, Inc. Cambridge, MA. 2020. Available from URL: <https://investors...> .
  22. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al: *Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial*. *Lancet* 2020; Epub:Epub-.
  23. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al: *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. *Lancet* 2020; 396(10249):467-478. [PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...](#) PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
  24. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al: *Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses*. *NPJ Vaccines* 2020; 5:91-. [PubMed Abstract: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...](#) PubMed Article: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>

### Box 1. VACCINI DISPONIBILI NELLA COMUNITÀ EUROPEA

Dopo l'approvazione di EMA, a livello europeo, del vaccino anti-Covid-19 mRNA BNT162b2 (**Comirnaty**) di Pfizer Biontech, lo scorso 22 dicembre è stata emanata per l'Italia quella dell'AIFA.

Gli studi clinici hanno visto la partecipazione di un numero di soggetti dieci volte superiore agli standard di quelli utilizzati finora, sufficiente, quindi, per dimostrare efficacia e sicurezza nonostante l'accorciamento dei tempi.

**Si ritiene opportuno specificare che la compressione dei tempi non inficia il raggiungimento degli obiettivi di efficacia e sicurezza prefissati a priori nel disegno dello studio, né tanto meno il periodo di *follow-up* identificato come valido prima della partenza dello studio. La contrazione dei tempi è in gran parte dovuta alla efficienza delle fasi amministrative di partenza nei *trial*, nella fase di arruolamento e nella valutazione regolatoria dei dati resi prontamente disponibili.**

La sperimentazione clinica di fase 3 (vedi Box 5 "PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DEL VACCINO") era iniziata infatti appena il 27 luglio coinvolgendo 43.500 persone in sei Paesi (Stati Uniti, Germania, Turchia, Sud Africa, Brasile e Argentina) e aveva dimostrato un'efficacia del 95% contro Covid-19 a partire dal 28° giorno dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Circa il 42% di tutti i partecipanti e il 30% di quelli statunitensi appartenevano a gruppi etnici e razziali diversi; il 41% di tutti i partecipanti e il 45% di quelli statunitensi erano di età compresa tra 56 e 85 anni. L'efficacia osservata negli adulti di età superiore a 65 anni risultava superiore al 94%.

Il vaccino **Comirnaty** è composto di molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni utili ad avviare la sintesi delle proteine *Spike* dalle cellule della persona vaccinata. Tali molecole sono inserite in una microscopica vescicola lipidica che ne permette il superamento della membrana cellulare con penetrazione nel citoplasma, ove è presente tutto lo strumentario necessario alla sintesi delle proteine *Spike*. Queste ultime, a loro volta, stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici che, in chi si è vaccinato e viene esposto al contagio, bloccano quelle che rivestono i virus, impedendo così l'ingresso di questi ultimi nelle cellule, anche grazie alla contemporanea attivazione delle cellule T deputate a preparare il sistema immunitario a rispondere a ulteriori esposizioni al SARS-CoV-2. Il vaccino, quindi, non contiene il virus e non può provocare la malattia, ma introduce solo l'informazione genetica (mRNA) che serve alla cellula per costruire copie della proteina *Spike*. L'mRNA del vaccino, poi, non resta nell'organismo ma si degrada rapidamente.

**Comirnaty** è un vaccino destinato a prevenire la malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni.

Il 7 gennaio AIFA ha autorizzato il **Covid 19 Vaccine Moderna** per la prevenzione della malattia da COVID-19 nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, dopo approvazione e raccomandazione di EMA del 6 gennaio. Anche **COVID-19 Vaccine Moderna** contiene mRNA che porta con sé le istruzioni per produrre la proteina *spike*. L'mRNA del vaccino **Moderna** non rimane nell'organismo, ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Sulla base dei dati attualmente disponibili, il profilo di sicurezza e di efficacia del vaccino **Moderna** appare sostanzialmente sovrapponibile a quello di **Comirnaty**. Si rilevano alcune differenti caratteristiche: **Moderna** è indicato a partire dai 18 anni di età, anziché dai 16 anni; la scheda vaccinale prevede due somministrazioni a distanza di 28 giorni, invece che di almeno 21 giorni; l'immunità si considera pienamente acquisita a partire da due settimane dopo la seconda somministrazione, anziché una.

Nello studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, con osservatore in cieco sono stati osservati 30.351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19. La popolazione per l'analisi di efficacia primaria ha compreso 28.207 soggetti che hanno ricevuto **COVID-19 Vaccine Moderna** (n=14.134) o placebo (n=14.073). La popolazione dello studio era per il 47,4% di sesso femminile e per il 52,6% di sesso maschile, per il 79,5% bianca, il resto di etnia afro-americana o asiatica e altre etnie. L'età mediana dei soggetti era di 53 anni (range: 18-94). Tra tutti i soggetti della popolazione trattata non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi su 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. L'efficacia vaccinale di **Moderna** nella prevenzione di COVID-19, a partire da 14 giorni dopo la Dose 2, è risultata pari al 93,6%.

## Box 2. VACCINI DISPONIBILI EXTRA UE O IN SVILUPPO

Sono in via di sviluppo o disponibili in altri Paesi:

- vaccini che utilizzano particelle virali di SARS-CoV-2 inattivate chimicamente, potenzialmente in grado di suscitare la risposta immunitaria contro diverse componenti virali. Sono di questo tipo, un vaccino sviluppato in India (**Covaxin**) e tre vaccini sviluppati in Cina (il **BBIBP-CorV**, il vaccino della Sinovach Biotech e il vaccino messo a punto dal Wuhan Institute of Biological Products);
- vaccini che utilizzano virus innocui non inattivati e modificati geneticamente che fungono da vettori della proteina immunogena. I virus in questione sono, ad esempio, adenovirus (non in grado di replicarsi nell'essere umano) nei quali viene inserito un pezzo di RNA che codifica la proteina *spike* di SARS-CoV-2. L'adenovirus infetta le cellule umane, induce nelle cellule infettate la produzione della proteina *spike* e promuove la risposta del sistema immunitario verso questa proteina cruciale per l'infezione da parte di SARS-CoV-2. Sono di questo tipo diversi vaccini: **ChAdOx1** della AstraZeneca (Svezia) in collaborazione con l'Università di Oxford (Inghilterra) e IRBM (Italia); **GRAd-COV2** della ReiThera in collaborazione con l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Spallanzani (Italia); **Sputnik 5**, del Gamaleya Res Ist (Russia); **Ad26COVs1**, della Johnson&Johnson (USA); **Ad5-nCov**, della CanSino Biologicals (Cina);
- piattaforma vaccinale rVSV nel vaccino sperimentale V590. Per il nuovo candidato vaccino V590 verrà utilizzata la tecnologia ricombinante del virus della stomatite vescicolare (rVSV) che è stata la base di sviluppo del vaccino contro il virus Ebola Zaire di Merck. L'attività di ricerca e sviluppo è in collaborazione tra MSD e l'International AIDS Vaccine Initiative (IAVI). L'inserito genetico del candidato vaccino V590 da includere sarà quello codificante per la proteina *spike* del SARS-nCoV2;
- **Themis Vaccine Candidate V591**. Questo vaccino sperimentale utilizza come vettore un vaccino contro il morbillo attenuato, contenente un ceppo Schwarz modificato in cui è stata inserita la proteina *spike* di SARS-CoV-2;
- vaccini che utilizzano direttamente la proteina *spike* di SARS-CoV-2, di solito in associazione con un adiuvante. Ovviamente tali vaccini promuovono la risposta del sistema immunitario verso la proteina cruciale per l'infezione da parte di SARS-CoV-2. Sono di questo tipo alcuni vaccini, quali **NVX-CoV2373** della Novavax (Maryland, USA) in collaborazione con Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI, Norvegia); COVAX19 della Vaxine (Australia).

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

### Box 3. CONTROINDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE

Le **controindicazioni alla vaccinazione** sono le seguenti:

- **temporanee:**

- malattie acute con febbre di grado elevato;
- vaccinazioni con virus vivi nei 30 giorni precedenti (si precisa che il vaccino anti Covid-19 non rappresenta un caso del genere né si prevede possa rappresentarlo in futuro);
- terapia, in corso, con farmaci che agiscono sul sistema immunitario o con cortisonici ad alte dosi;
- somministrazione recente di immunoglobuline (in quest'ultimo caso il rischio non è quello di eventi avversi, ma piuttosto di mancanza di efficacia della vaccinazione).

- **permanenti**

- manifeste gravi reazioni allo stesso vaccino somministrato in precedenza o a suoi componenti
- presenza di malattie congenite del sistema immunitario (valida per i soli vaccini vivi attenuati e quindi non per i tipi di anti-Covid-19 finora previsti). Tuttavia, è altrettanto importante svolgere un'attenta e accurata valutazione di ogni singolo caso, anche in merito alle fasi di remissione di una certa patologia, in quanto, da un punto di vista bioetico, l'eccessiva prudenza potrebbe indirettamente danneggiare il paziente per mancata vaccinazione. In tali casi, comunque, si consiglia di vaccinare regolarmente i contatti familiari o stretti (protezione indiretta del paziente).

A tal proposito si richiama quanto ribadito dall'OMS in merito alle precauzioni, che non sono controindicazioni e che devono essere valutate alla luce del rapporto rischio/beneficio per il singolo soggetto. Le controindicazioni sono principalmente assolute o relative (temporanee, es. gravidanza) e possono giustificare una vaccinazione successiva. L'unica controindicazione assoluta applicabile a qualsiasi vaccino è la storia di una reazione allergica severa (anafilassi) alla prima dose di vaccino o ai costituenti del vaccino<sup>(a)</sup>.

Gli **effetti indesiderati delle vaccinazioni** sono in genere legati alla natura stessa del prodotto di tipo proteico che, come qualsiasi presidio terapeutico, può causare effetti indesiderati. Generalmente gli effetti indesiderati da vaccini sono di lieve entità e transitori, come febbre e reazioni infiammatorie nel punto di inoculazione eventualmente trattabili con farmaci antinfiammatori e antipiretici. Solo molto raramente (frequenza pari ad 1 su 100.000 - 1.000.000) compaiono ADR seri, la cui rarità rende impossibile valutare la dimensione del rischio. Numerose sono, invece, le attribuzioni ingiustificate, perché prive di fondamento scientifico. Al momento, dai dati disponibili sui vaccini contro il Covid-19 in fase clinica non sono stati identificati gravi ADR o sindromi avverse. Infatti, data la frequenza di ADR del tutto simile rilevata tra vaccinati e non vaccinati (controlli con placebo), non è stata dimostrata l'esistenza di un effettivo rapporto di causalità di tali reazioni gravi con la vaccinazione.

<sup>(a)</sup> Di seguito, quanto affermato dall'OMS: «Contraindication and precaution: A contraindication to vaccination is a rare condition in a recipient that increases their risk of a serious adverse reaction. Ignoring contraindications can lead to avoidable vaccine reactions. One of the worst and most serious vaccine reactions is anaphylaxis. There are two types of contraindications: absolute or relative (temporary). Most contraindications are relative or temporary, and the vaccination can be administered later. The only absolute contraindication applicable to any vaccines is a history of a severe allergic reaction (anaphylaxis) after a prior dose of given vaccine or to a vaccine constituent. Precautions are not contraindications, but are events or conditions to be considered in determining if the benefits of the vaccine outweigh the risks (for example, if the recipient is an immunocompromised person or pregnant woman). There is no evidence of risk to the fetus from vaccinating pregnant women with inactivated vaccines or toxoids and for LAV, the risk to the fetus is theoretical. Precautions stated in product labeling can sometimes be inappropriately applied as contraindications, resulting in missed opportunities to vaccinate. Immunization Safety Surveillance: The safety of vaccines in immunocompromised persons is determined by the type of immunodeficiency and degree of immunosuppression. There is potential for serious illness and death if immunocompromised people are underimmunized; however, inappropriate use of LAV can cause serious adverse events in some immunocompromised people».

#### Box 4. SICUREZZA E GRUPPI DI VULNERABILITÀ

Lo studio di registrazione di **Cominarty** (Polack F.P. et al, *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*, *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615) ha dimostrato che il numero di casi sintomatici di Covid-19 si è ridotto del 95% nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino (8 casi su 18.198 avevano sintomi di Covid-19) rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo (162 casi su 18.325 avevano sintomi di Covid-19). Le ADR osservate più frequentemente (in più di 1 persona su 10) sono state in genere di entità lieve o moderata (sotto forma di dolore e tumefazione nel sito di iniezione, stanchezza, mal di testa, dolore ai muscoli e alle articolazioni, brividi e febbre) e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Una revisione dei dati di reattogenicità (si veda oltre per la definizione) su un sottogruppo randomizzato di almeno 8.000 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni nello studio di fase 2 (vedi Box 5 "PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DEL VACCINO") e di fase 3 ha dimostrato che il vaccino è stato ben tollerato, in totale assenza di seri problemi di sicurezza: gli unici eventi avversi riscontrati con frequenza superiore al 2% sono stati sensazione di affaticamento (3,8%) e mal di testa al (2,0%). Non sono ancora disponibili dati su sicurezza ed efficacia nelle persone con malattie autoimmuni incluse nelle sperimentazioni iniziali ma non sono state osservate differenze nella comparsa di sintomi riconducibili a malattie autoimmuni o infiammatorie tra vaccinati e soggetti trattati con placebo. Pertanto, può ricevere il vaccino chi, pur se affetto da malattie autoimmuni, non presenta controindicazioni specifiche. I dati relativi all'uso nei soggetti immunocompromessi (il cui sistema immunitario è, cioè, indebolito) sono, invece, limitati. Tuttavia, sebbene possano non rispondere altrettanto bene al vaccino, tali persone non hanno mostrato di andare incontro a particolari problemi di sicurezza e pertanto possono essere vaccinate proprio allo scopo di ridurre l'elevato rischio di contrarre la malattia. I soggetti con patologie croniche, quali diabete, tumori, malattie cardiovascolari, sono quelli a maggior rischio di evoluzione grave di malattia in caso di contagio da SARS-CoV-2, e quindi dovranno godere di priorità nell'invito alla vaccinazione. Persone in cura con una terapia anticoagulante, invece, hanno una generica controindicazione a qualsiasi tipo di iniezione per il rischio di emorragie dal sito di iniezione: per loro la vaccinazione deve essere valutata dal medico caso per caso.

I dati osservazionali dimostrano che la donna incinta presenta un maggior rischio non solo di evoluzione patologica della gravidanza, come il parto pretermine, ma anche di forme gravi di Covid-19, che comportano cioè ricovero in terapia intensiva con ventilazione meccanica o esito infausto. Attualmente i dati sulla sicurezza in gravidanza dei vaccini anti-Covid-19, compresi quelli a base di mRNA, sono scarsi e limitati sono gli studi sulla tossicità per lo sviluppo animale e sulla riproduzione, ma gli effetti collaterali attesi sono simili a quelli delle donne non incinte, tanto che non viene suggerito di interrompere i tentativi di concepimento dopo la vaccinazione mRNA anti-Covid-19.

Non vi sono indicazioni per quanto riguarda l'esposizione del neonato allattato da madre vaccinata.

Per la popolazione pediatrica, ad oggi, valgono le indicazioni per il vaccino antinfluenzale: quella contro il Covid-19 è consigliata per quei bambini che presentano sindromi cardiologiche, respiratorie e neurologiche, dal momento che la sperimentazione non è stata effettuata sui minori.

Per quanto riguarda lo studio registrativo di **Moderna** (LR Baden, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine, *N Engl J Med.* 2020 Dec 30), gli effetti indesiderati più comuni sono dolore e gonfiore nel sito di iniezione, stanchezza, brividi, febbre, gonfiore o dolorabilità dei linfonodi delle ascelle, mal di testa, dolore ai muscoli e alle articolazioni, nausea e vomito. Le reazioni avverse sono state normalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni. Una frequenza leggermente inferiore di eventi di reattogenicità è stata associata all'età più avanzata. Complessivamente, l'incidenza di alcune reazioni avverse è stata più elevata nei gruppi di età inferiore compresa tra 18 e <65 anni rispetto a quelli di età ≥65 anni. Le reazioni avverse sistemiche e locali sono state segnalate più frequentemente dopo la dose 2 piuttosto che dopo la Dose 1.

Tra tutti i soggetti della popolazione PPS non sono stati segnalati casi severi di COVID-19 nel gruppo del vaccino rispetto a 30 casi dei 185 (16%) segnalati nel gruppo placebo. È stata altresì dimostrata un'efficacia del 90.9% nei partecipanti a rischio di COVID-19 grave, compresi i soggetti affetti da malattia polmonare cronica, cardiopatia, obesità, malattia del fegato, diabete o infezione da HIV. L'efficacia si è mantenuta elevata a prescindere dal sesso, dalla popolazione e dall'etnia. Poiché per **COVID-19 Vaccine Moderna** è stato raccomandato il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, i risultati dello studio principale, che è in corso, verranno forniti per i prossimi 2 anni. Lo studio clinico e altri studi aggiuntivi forniranno informazioni sulla durata della protezione, sulla capacità del vaccino di prevenire la forma grave di COVID-19, sulla misura in cui il vaccino protegge le persone immunocompromesse, i bambini e le donne in gravidanza, e sulla capacità di prevenire i casi asintomatici.

È importante infine segnalare che nell'ambito dello sviluppo clinico dei candidati vaccini, l'EMA ha raccomandato che i partecipanti reclutati nella sperimentazione clinica debbano essere seguiti per sicurezza ed efficacia all'interno dei loro gruppi randomizzati per almeno un anno dopo aver completato la vaccinazione. Tutto questo viene consigliato anche se si è verificata un'approvazione condizionale basata su una convincente analisi provvisoria dell'efficacia prima che tutti i partecipanti allo studio abbiano raggiunto un anno dal momento dell'inizio del trattamento. Infatti, i dati a lungo termine sono importanti per documentare eventuali reazioni avverse tardive e per valutare se, nel tempo, la protezione contro SARS-Cov-2 diminuisca<sup>(a)</sup>. Per corrispondere a tale specifica esigenza un adeguato sistema di vaccinovigilanza dovrà essere operativo in tutta l'UE al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, al fine di raccogliere e segnalare tempestivamente i dati sulle ADR durante le campagne di vaccinazione. È già stato redatto un *Risk Management Plan* per strutturare i requisiti per il monitoraggio post-approvazione e per una aumentata sorveglianza della sicurezza non appena i vaccini verranno distribuiti<sup>(a)</sup>. Ciò consentirà all'EMA di poter agire il più rapidamente possibile quando verrà rilevato un segnale. L'EMA, infatti, sta collaborando con l'ECDC e gli Stati membri per consentire la definizione, in tutta la Comunità Europea, di reti in grado di condurre studi di sorveglianza sia sulla sicurezza che sull'efficacia dei vari vaccini<sup>(b)</sup>.

<sup>(a)</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19#early-support-for-medicine-and-vaccine-developers-section>

<sup>(b)</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-establishes-task-force-take-quick-coordinated-regulatory-action-related-covid-19-medicines>

## Box 5. PROCESSO DI RICERCA E SVILUPPO DEL VACCINO.

La ricerca e lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo e rischioso per il produttore.

Dalla scoperta alla licenza sul mercato trascorrono in media 10-15 anni e circa 1 su 10 vaccini che iniziano un programma di sviluppo clinico arriva alla commercializzazione (*Vaccine Fact Book*, 2013).

Tale processo parte dalla conoscenza delle caratteristiche e delle modalità di interazione con l'organismo umano del microrganismo responsabile della malattia che s'intende prevenire. Inizialmente si effettuano studi sperimentali in vitro, in base ai quali è possibile stabilire quale sia la composizione qualitativa e quantitativa ideale (tipologia e quantità della componente attiva e di tutte le altre sostanze previste).

Una volta definito tale aspetto, il potenziale vaccino viene sottoposto alla sperimentazione pre-clinica che include studi in vitro e su modelli animali attraverso i quali si verificano il meccanismo d'azione (cioè la capacità di indurre la risposta immunitaria), il profilo tossicologico e le prime prove di efficacia e sicurezza su un organismo vivente complesso. Tale fase permette di selezionare la formulazione che nei modelli sperimentali è risultata più promettente per essere avviata alla fase clinica preliminare sull'uomo.

A questo punto, il vaccino entra nel percorso di sperimentazione clinica che può realizzarsi in quattro fasi: le prime tre precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio e la quarta viene condotta quando il vaccino è già disponibile sul mercato (vaccinovigilanza).

Durante le prime tre fasi aumenta progressivamente la popolazione trattata con il vaccino, è definita la posologia (numero di dosi per l'immunizzazione primaria e l'eventuale richiamo) e vengono caratterizzate l'efficacia o immunogenicità (la capacità di stimolare nell'uomo una risposta anticorpale specifica e sufficiente contro le componenti del vaccino) e la sicurezza o reattogenicità (il tipo e la frequenza con cui si manifestano eventuali reazioni avverse).

Gli ultimi due aspetti vengono indagati soprattutto negli studi clinici di fase 3, condotti su popolazioni molto ampie di soggetti a cui sarà destinato il vaccino in forma controllata (con confronto, cioè, dei soggetti trattati con il vaccino sperimentale con altrettanti soggetti trattati con un altro simile già autorizzato o con un trattamento inerte denominato "placebo") e randomizzata (che prevede, cioè, la suddivisione casuale dei soggetti fra l'uno e l'altro trattamento).

L'efficacia viene valutata come tipologia e persistenza della risposta immunitaria, percentuale di soggetti che rispondono efficacemente al vaccino e, quando possibile, riduzione della probabilità di sviluppare la malattia dopo la vaccinazione. Lo studio sulla sicurezza si basa invece sulla registrazione degli eventi avversi attribuibili o meno al vaccino e di possibili problemi legati alle caratteristiche dei soggetti, quali età, sesso, razza e specifiche condizioni di salute.

Nelle tre fasi suddette, inoltre, viene esplorata la possibilità di somministrare il vaccino in sviluppo insieme ad altri già in commercio in particolari categorie di soggetti per ottenere informazioni specifiche sulle possibili interferenze in termini di efficacia e sicurezza.

**È importante rimarcare che nell'attuale situazione la perdurante diffusione dell'epidemia da coronavirus SARS-CoV-2 ha richiesto alla Comunità scientifica di individuare criteri di efficacia e sicurezza tali da poter al contempo accelerare al massimo lo sviluppo di vaccini e farmaci mantenendo comunque del tutto inalterati gli standard di sicurezza previsti.**

**In questo senso la vasta conoscenza acquisita negli anni con le piattaforme vaccinali esistenti ha consentito di comprimere nel tempo lo sviluppo dei candidati vaccini secondo quanto riportato da EMA.**

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19#early-support-for-medicine-and-vaccine-developers-section>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/le-fasi-di-sviluppo-di-un-vaccino>

## Box 6. FRAGILITÀ, INFLAMMAGING E IMMUNONESENZA NELL'ANZIANO

La fragilità dell'anziano dipende in gran parte dalla cosiddetta "inflammaging", una condizione di infiammazione cronica di basso grado che caratterizza l'invecchiamento e che realizza un rumore di fondo continuo per il sistema immunitario, costretto ad attivarsi senza tregua per eliminare i detriti di cellule alterate o morte<sup>(a)</sup>. Tale fenomeno, a sua volta, contribuisce sia ad aggravare fortemente la liberazione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi in corso di infezione sia a determinare la cosiddetta "immunosenesenza". Quest'ultima rappresenta un'alterazione età-dipendente in forza della quale si riducono sia i linfociti T nativi in grado di attaccare gli invasori sia i linfociti B che con il loro anticorpi specifici neutralizzano e marcano gli invasori stessi destinandoli così alla definitiva eliminazione. L'invecchiamento, quindi, colpisce sia l'immunità adattativa (produzione di anticorpi specifici da parte dei linfociti B, responsabili della memoria specifica attivati dai linfociti T-helper CD4+) sia quella innata (mediata dai linfociti T CD8+, rinforzata dai linfociti T-helper CD4+ ai fini della memoria e tesa ad aggredire il virus direttamente con ulteriore rilascio di citochine). A tale proposito, peraltro, la tempesta citochinica, più volte accusata di letalità per tossicità polmonare e per attivazione della cascata coagulativa intravasale, non si realizzerebbe in molti anziani per esaurimento funzionale del sistema immunitario con conseguente resa totale all'agente patogeno<sup>(b)</sup>. È stato anche dimostrato che un'esposizione precedente ad altri tipi di Coronavirus può rievocare facilmente la risposta di linfociti CD8+ e CD4+ con risposta crociata al SARS-CoV-2 nel giovane ma non nell'anziano, nel quale sono in gran parte assenti le cellule della memoria e ancor di più quelle capaci di cross-reattività. Ciò suggerisce l'utilità di sviluppare un filone di ricerca teso a potenziare sia la risposta anticorpale sia una forte immunità specifica cellulo-mediata<sup>(c,d)</sup>. Negli anziani le cosiddette malattie prevenibili con vaccino (VPD) peggiorano notevolmente la qualità di vita<sup>(e)</sup> e sono responsabili di una larga percentuale dei decessi e delle varie forme di disabilità (infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus e deficit cognitivo)<sup>(f,g)</sup>. Tutto ciò comporta, ovviamente, un aggravio economico notevole per il sistema produttivo nazionale<sup>(h,i)</sup>.

<sup>(a)</sup> Ferrucci L, Fabbri E. *Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty*. Nat Rev Cardiol. 15: 505-522, 2018.

<sup>(b)</sup> Leisman DE et al. *Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes*. Lancet Respir Med. 8: 1233-44, 2020.

<sup>(c)</sup> Saletti G et al. *Older adults lack SARS CoV-2 cross-reactive T lymphocytes directed to human coronaviruses OC43 and NL63*. Sci Rep. 2020 Dec 8;10(1):21447. doi: 10.1038/s41598-020-78506-9

<sup>(d)</sup> <https://www.microbiologiaitalia.it/immunologia/il-sistema-immunitario-una-visione-dinsieme/> (ultimo accesso 26-12-2020)

<sup>(e)</sup> McElhaney JE et al. *T-Cell Immunity to Influenza in Older Adults: A Patho-physiological Framework for Development of More Effective Vaccines*. Front Immunol. 2016 Feb 25;7:41. doi: 10.3389/fimmu.2016.00041. eCollection 2016.

<sup>(f)</sup> GBD 2017 DALY and Hale Collaborators. *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet. 392(10159): 1859-922, 2018.

<sup>(g)</sup> McLaughlin JM et al. *Estimated Human and Economic Burden of Four Major Adult Vaccine-Preventable Diseases in the United States, 2013*. J Prim Prev. 36: 259-73, 2015.

<sup>(h)</sup> Johnson RW et al. *Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective*. Ther Adv Vacc. 3:109-20, 2015.

<sup>(i)</sup> European Commission. In Sobczak D, editor. *Population ageing in Europe. Facts, implications and policies*. Brussels: European Commission Directorate-General for Research and Innovation Socioeconomic sciences and humanities; 2014.

## Box 7. MUTAZIONI DEL VIRUS E MODALITÀ DI POTENZIAMENTO DELLE DIFESE IMMUNITARIE NELL'ANZIANO

Come moltissimi altri virus, il SARS-CoV-2 va incontro a continue mutazioni non solo in modo spontaneo, ma anche per effetto della risposta immunitaria dello stesso organismo ospite<sup>(a)</sup> rendendo così poco certo il grado di immunizzazione garantito all'anziano dal vaccino. Tale incertezza sembrerebbe confermata dallo studio di fase I del vaccino Pfizer-BioNTech, in base al quale nell'anziano la risposta anticorpale si dimezza rispetto a quella del giovane. Induce però ad un atteggiamento di maggiore ottimismo il riscontro di buoni risultati nell'anziano in rapporto ad alcuni *trial* in corso. Ad esempio, nei 40 partecipanti al trial di fase 1 con età superiore ai 50 anni, il vaccino **Moderna** ha dimostrato di indurre un titolo anticorpale analogo a quello dei giovani e, da quanto affermato in corso di conferenza stampa il 9 settembre 2020, uno studio di fase 1-2 del vaccino cinese **Sinovac** mostra una risposta anticorpale sovrapponibile a quella dei più giovani nei 421 soggetti di età compresa fra 60 e 89 anni. In ogni caso, per ovviare all'eventuale rilievo nell'anziano di una potenza del vaccino minore di quanto necessario per una valida politica di "immunizzazione di gregge", è stata avanzata l'ipotesi di potenziare la risposta dello stesso differenziando la dose, utilizzando adiuvanti o anche potenziando le difese immunitarie con integratori a effetto antiossidante ed immunostimolante o con farmaci apparentemente tanto validi quanto sicuri quali losmapimod, rapamicina e metformina, che citiamo ovviamente a titolo di mera informazione e sui quali si attendono ancora dati certi<sup>(b)</sup>.

<sup>(a)</sup> Wang R et al. *Host Immune Response Driving SARS-CoV-2 Evolution*. *Viruses*. 2020 Sep 27;12(10):1095. doi: 10.3390/v12101095.

<sup>(b)</sup> Willyard C. *How anti-ageing drugs could boost COVID vaccines in older people*. *Nature*. 586(7829): 352-4, 2020.