



Roma,

Spett. le
Arbitrium PSG
PEC: arbitrium@pec.arbitriumpsg.org

E p.c.,

Ministero della salute
PEC: segreteriaministro@sanita.it

Istituto Superiore di Sanità
PEC: protocollo.centrale@pec.iss.it

Ufficio di Presidenza

Direzione Generale

Direzione Scientifica

Area Vigilanza Post Marketing

Ufficio Procedure Centralizzate

Ufficio Qualità dei prodotti e Contrasto al
Crimine Farmaceutico

Ufficio Segreteria Organismi Collegiali

S E D E

OGGETTO: Istanza per l'accesso gli atti amministrativi ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D. Lgs. n. 33/2013, come modificato dal D.Lgs. n. 97/2016, nonché ai sensi della L. n. 241/90.

Con PEC del 20 giugno u.s., l'intestata Associazione "Arbitrium – Pronto Soccorso Giuridico Per La Tutela Dei Diritti Inviolabili" ha presentato istanza di accesso civico generalizzato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D. Lgs. n. 33/2013, nonché istanza di accesso documentale ai sensi degli artt. 22 e ss. della legge n. 241/1990, chiedendo di poter acquisire documentazione afferente ai vaccini anti-Covid 19.

Preliminarmente, occorre specificare che l'istanza non può essere trattata come un accesso documentale, ai sensi degli artt. 22 e ss. della legge n. 241/1990, non avendo Codesta Associazione fornito indicazione e/o specificazione dell'interesse e della motivazione sottesi all'istanza. È noto infatti che, secondo giurisprudenza costante, la "legittimazione a richiedere l'accesso agli atti amministrativi presuppone la dimostrazione che gli atti oggetto dell'istanza siano in grado di spiegare effetti diretti o indiretti nella sfera giuridica dell'istante; la posizione da tutelare deve risultare comunque collegata ai documenti oggetto della richiesta di accesso;

il rapporto di strumentalità appena descritto deve, poi, apparire dalla motivazione enunciata nella richiesta di accesso” (Si veda, da ultimo, Sentenza TAR Lazio- Roma, sez. III quater, del 6 marzo 2024, n. 4500). Pertanto, l’istanza presentata può essere accolta con esclusivo riferimento alla disciplina dell’accesso civico generalizzato, così da consentire “forme diffuse di controllo sul perseguimento delle funzioni istituzionali e sull’utilizzo delle risorse pubbliche e di promuovere la partecipazione al dibattito pubblico”.

Nel merito, per quanto di competenza della scrivente Agenzia, appare opportuno ricordare che tutti i vaccini antiCOVID-19 sono stati autorizzati con procedura centralizzata, che è coordinata dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), ed è disciplinata ai sensi del Regolamento (CE) 726/2004; pertanto, i dati e i documenti depositati nell’ambito delle rispettive procedure autorizzative sono detenuti dalla stessa EMA, la quale, attraverso il suo Comitato scientifico per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Human Medicinal Products - CHMP*), composto da rappresentanti di ciascuno Stato membro e da esperti selezionati sulla base di specifiche competenze scientifiche, valuta la documentazione presentata dal richiedente l’autorizzazione in commercio e verifica il rapporto beneficio/rischio del medicinale sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza del medicinale. Il CHMP esprime, entro un arco di tempo predefinito, un parere a maggioranza o all'unanimità, che viene trasmesso alla Commissione Europea, la quale infine emana una decisione sull’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) del medicinale con carattere *vincolante* per tutti gli Stati Membri. Gli aspetti relativi al piano di gestione dei rischi, inclusa la programmazione del piano di farmacovigilanza, sono invece valutati da uno Stato Membro terzo nel contesto delle attività del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC). Trattandosi di procedura di autorizzazione centralizzata, dunque, l’intera documentazione relativa alla valutazione della domanda di autorizzazione iniziale è resa pubblica ed è disponibile sul portale dell’EMA, a cui si rimanda per ulteriori informazioni.

Fatta questa premessa, si procede di seguito all’analisi dei singoli punti della richiesta presentata.

1. Con riferimento alla domanda di cui al punto *sub. 1*), recante richiesta di informazioni sulla “fabbricazione, caratterizzazione, controlli e studi di sicurezza” relativi agli eccipienti utilizzati nei vaccini anti-Covid 19 (ACL-0315, ALC-0159, DSPC, SM-102):

Al riguardo, si rappresenta che le informazioni di qualità degli eccipienti presenti nel vaccino Comirnaty (ALC-0159 e ALC-0315) sono descritte nell’EPAR iniziale¹. Le informazioni, ritenute non del tutto complete nell’autorizzazione iniziale e inserite come Specific Obligations (SO4 e SO5), sono state integrate con l’autorizzazione relativa alla variazione II/0054/G.

Relativamente agli eccipienti presenti nel vaccino Comirnaty, come risulta dal documento EPAR, la possibile cancerogenicità si riferisce alla presenza dell’eccipiente ALC-0159, a causa della sostanza acetamide in esso contenuta. L’acetamide risulta, infatti, classificata

¹ EPAR Comirnaty: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

Sul punto si veda anche <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#external-links-926>

dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) come *“possibile cancerogeno umano”* (IARC Group 2B)² sulla base di dati sull'animale, e tale classificazione risulta il livello più basso nella gerarchia delle evidenze sul potenziale cancerogeno.

Sul punto giova precisare che tale aspetto è stato ampiamente analizzato nella procedura di approvazione del vaccino, anche sulla base di:

- dati bibliografici che mostrano la genotossicità dell'acetamide solo ad alte dosi a seguito di somministrazioni croniche nell'animale;
- quantità molto bassa dell'acetamide usata nel vaccino Comirnaty;
- alta eliminazione dell'acetamide dal corpo umano;
- risultati degli studi di tossicologia del vaccino a dosi ripetute nel ratto.

Tale valutazione ha concluso che l'eccipiente ALC-0159 non presenti alcun potenziale genotossico nelle condizioni di uso del vaccino Comirnaty (basso livello di esposizione e somministrazione intramuscolare).

Con specifico riferimento a quanto riportato nell'istanza, in relazione all'eccipiente ALC-0159, lì dove si afferma che *“la sua clearance è elevata e solo due somministrazioni del prodotto sono raccomandate per l'uomo”*, si precisa che, in accordo al RCP, il riferimento alle due dosi è relativo alla vaccinazione primaria, in cui il vaccino è somministrato due volte in un intervallo di tempo relativamente breve³, laddove le dosi successive sono raccomandate dopo periodi di tempo sufficientemente ampi da assicurare che il metabolismo dell'eccipiente sia completo (*“È possibile somministrare una dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo la seconda dose a soggetti di età pari o superiore a 18 anni”*).

Per quanto, poi, attiene alle informazioni di qualità degli eccipienti del vaccino Spikevax di cui all'istanza di accesso, si precisa che le stesse sono descritte nell'EPAR iniziale⁴. In particolare, con riferimento alla presenza dell'eccipiente Lipide SM-102 nel vaccino Spikevax, si evidenzia che dalla valutazione complessiva di tutti gli studi di tossicità eseguiti, i riscontri positivi osservati in uno dei test di genotossicità (test dei micronuclei negli eritrociti) eseguito nel ratto, risultano ascrivibili a effetti non genotossici osservati negli studi di tossicologia a dosi ripetute. Tali effetti possono, infatti, contribuire allo sviluppo degli eritrociti micronucleati in questa specie. Inoltre, è da osservare che in questo studio di genotossicità le concentrazioni di SM-102 erano molto più alte di quelle usate negli studi clinici e che la via di somministrazione endovenosa usata nel ratto determina una esposizione sistemica dell'eccipiente significativamente più alta rispetto alla via intramuscolare indicata per il vaccino. Gli altri componenti lipidici contenuti nella formulazione finale, cioè PEG2000-DMG, DSPC e colesterolo, non sono stati testati separatamente, ma sono contenuti nella formulazione testata negli studi di genotossicità in vivo. DSPC e colesterolo non sollevano preoccupazioni per quanto riguarda il potenziale genotossico.

² <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

³ *“Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose”*.

⁴ EPAR Spikevax: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

2. Con riferimento alla domanda di cui al *sub. 2)*, recante richiesta di dati e documenti relativi agli *“Studi e dati di sicurezza ed efficacia”*:

Al riguardo, si segnala che nella procedura di rinnovo dei vaccini antiCOVID-19, l'autorizzazione all'immissione in commercio - AIC - è passata da *“autorizzazione subordinata a condizioni - CMA”* ad *“autorizzazione standard”*. Per tali vaccini, in sede di rinnovo dell'autorizzazione, è stato rivalutato il rapporto beneficio-rischio, considerandolo positivo, e sono state considerate completate o riclassificate tutte le attività post autorizzative previste⁵. Per quanto, poi, attiene al dato che gli studi iniziali di Pfizer per Comirnaty siano stati interrotti prima del termine previsto, si precisa che tale dato è stato oggetto di valutazione effettuata nell'ambito delle procedure EMEA/H/C/005735/SOB/043, SOB/044. La giustificazione fornita in tale sede è stata ritenuta accettabile e il rapporto beneficio-rischio continua a essere favorevole e, pertanto, il vaccino è ancora in commercio. Inoltre, si rappresenta che i rapporti periodici di sicurezza (*Periodic Safety Update Reports o PSUR*) sono documenti di farmacovigilanza che rivalutano periodicamente il rapporto fra i benefici e i rischi di un determinato prodotto medicinale, in momenti definiti dopo la sua autorizzazione. L'obiettivo di tali documenti è quello di presentare un'analisi critica e completa del rapporto benefici/rischi del prodotto (*Periodic Benefit -Risk Evaluation Report – PBRER*), tenendo conto di tutte le nuove o emergenti informazioni sulla sicurezza nel contesto delle evidenze cumulative su rischi e benefici.

Come noto, costituisce obbligo per il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio la presentazione dello PSUR, in linea con quanto disposto dal regolamento (UE) n. 1235/2010, la direttiva 2010/84/UE e il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione. Inoltre, come riportato nell'articolo 9, Reg. n. 507/2006 della Commissione Europea del 29 marzo 2006, *“Le relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza di cui all'articolo 24, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 sono presentate all'EMA e agli Stati Membri immediatamente su richiesta o almeno ogni sei mesi dopo il rilascio o il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata”*.

Il rilascio di una autorizzazione condizionata (CMA) certifica che la sicurezza, l'efficacia e la qualità del vaccino sono comprovate e che i benefici del vaccino sono superiori ai rischi, imponendo al titolare obblighi specifici, tra cui il completamento o lo svolgimento di nuovi studi entro un determinato periodo di tempo per confermare che il rapporto rischi/benefici rimanga positivo. In particolare, con riferimento ai vaccini antiCOVID-19, in aggiunta ai normali PSUR, è stata richiesta ai titolari AIC la presentazione di relazioni sintetiche di sicurezza con

⁵ A titolo esemplificativo, si rappresenta che l'autorizzazione di Comirnaty è stata convertita in autorizzazione standard, con la procedura di rinnovo EMEA/H/C/005735/R/0137 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0137-epar-assessment-report-renewal_en.pdf); l'autorizzazione di Spikevax è stata convertita in autorizzazione standard, con la procedura di rinnovo EMEA/H/C/005791/R/0074 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-r-0074-epar-assessment-report-renewal_en.pdf), l'autorizzazione di JCOVDEN è stata convertita in autorizzazione standard con la procedura di rinnovo EMEA/H/C/005737/R/0063 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-h-c-005737-r-0063-epar-assessment-report-renewal_en.pdf), l'autorizzazione di Vaxzevria è stata convertita in autorizzazione standard con la procedura di rinnovo EMEA/H/C/005675/R/0079 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-h-c-5675-r-0079-epar-assessment-report-renewal_en.pdf).

frequenza mensile che includessero informazioni sulle sospette reazioni avverse segnalate, inclusi gli eventi avversi di particolare interesse (AESI) e dati sulle vendite.

La presentazione degli PSUR avviene per via telematica, afferendo ad un archivio (PSUR-*repository*) gestito dall'EMA (Art. 25 bis, Reg. n. 1235/2010/UE) dove vengono depositate anche le corrispondenti relazioni di valutazione, secondo date prestabilite, cosicché essi siano pienamente e costantemente accessibili per la Commissione Europea, le autorità nazionali competenti, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza – PRAC, il comitato per i medicinali per uso umano – CHMP e il gruppo di coordinamento per le procedure decentrate e di mutuo riconoscimento – CMDh.

Sul punto, giova che, come descritto nel modulo VII delle Linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP), tutti i documenti relativi agli PSUR, creati dagli esperti incaricati sono di proprietà di EMA e tutti gli PSUR e i relativi documenti ricevuti sono in custodia dell'EMA⁶. La valutazione complessiva di tutte le informazioni relative ai benefici (derivanti dagli studi conclusi nel periodo a cui si riferisce lo PSUR) e ai rischi (osservati negli studi condotti nel periodo, uso post-marketing, dati di letteratura), permettono di rivalutare il rapporto beneficio/rischio ed aggiornare costantemente le informazioni sul prodotto. La valutazione dello PSUR si può concludere con nessuna modifica delle informazioni del prodotto o con delle variazioni alle informazioni del prodotto. Tali variazioni sono riassunte nel documento *“Procedural steps taken and scientific information after the authorisation”*, accessibile alla pagina di ciascun prodotto nel sito dell'EMA.

3. Con riferimento alla domanda di cui al *sub. 3*), recante *“Rischi ambientali”*:

Al riguardo, si chiarisce che i vaccini antiCovid a mRNA non sono prodotti OGM, quindi, in conformità con la Linea Guida CHMP sulla Valutazione del Rischio Ambientale dei Prodotti Medicinali per Uso Umano (EMEA/CHMP/SWP/4447100), non sono considerati fonte di rischio significativo per l'ambiente. Pertanto, non sono stati condotti studi di valutazione del rischio ambientale. Per i vaccini a vettore adenovirale (Vaxzevria e Jcovden), classificati come OGM, è stata effettuata una valutazione del rischio ambientale, descritta nei rispettivi EPAR⁷, disponibili ai link indicati in nota.

4. Con riferimento alla domanda di cui al *sub. 4*), recante *“Qualità dei prodotti”*:

Sul punto si ribadisce che l'autorizzazione dei vaccini antiCOVID-19 è stata rilasciata a livello centralizzato dall'EMA e che la documentazione relativa alla qualità dei prodotti è parte del dossier autorizzativo.

5. Con riferimento al quesito *sub. 5*), recante *“Studi di stabilità”*:

⁶ GVP Module VII – Periodic safety update report; VII.C.6.2. Quality systems and record management systems at the level of the European Medicines Agency

⁷ EPAR Jcovden: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf

EPAR Vaxzevria: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

Al riguardo, si premette che la valutazione dei dati di stabilità presentati dalle aziende titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini antiCOVID-19 è descritta negli EPAR dei vaccini. Successivamente al rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, le aziende hanno sottomesso dati di stabilità aggiornati, che hanno permesso di prolungare il periodo di validità dei vaccini riportato nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). La valutazione dell'appropriatezza dei dati di stabilità prevede la contestuale valutazione delle procedure analitiche utilizzate e la loro convalida, ove prevista.

Tuttavia, come chiarito con riferimento alla richiesta di cui al *sub.)* 1, per quanto di competenza della scrivente Agenzia e con specifico riferimento alla documentazione richiesta, appare opportuno ricordare che tutti i vaccini antiCOVID-19 sono stati autorizzati con procedura centralizzata e, pertanto, i dati e i documenti depositati nell'ambito delle rispettive procedure autorizzative sono in possesso dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

6. Con riferimento alla richiesta di cui al *sub. 6)*, recante “Sospensione, revoca e modifica d’ufficio di una AIC”:

Come già rappresentato, le AIC dei vaccini antiCovid 19, sono state rilasciate da EMA a seguito di procedura di autorizzazione centralizzata. In ragione di ciò, qualsivoglia provvedimento di sospensione o revoca delle AIC è di esclusiva competenza dell'EMA. Ciò non di meno, si rappresenta che il Rapporto di sorveglianza AIFA descrive le segnalazioni di sospette reazioni avverse osservate dopo la somministrazione del vaccino. Si tratta, pertanto, di eventi verificatisi “*in relazione temporale con*” ma non necessariamente “*causate dalla*” somministrazione del vaccino. In tal senso, si ricorda che la relazione temporale è una condizione necessaria ma non sufficiente a stabilire un rapporto di causa-effetto fra due eventi, che necessita di ulteriori approfondimenti.

Così, nel contesto della farmacovigilanza, si utilizza uno specifico algoritmo validato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che tiene conto di vari fattori:

- relazione temporale fra la vaccinazione e la reazione segnalata;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell'associazione tra la vaccinazione e la reazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell'evento segnalato nella popolazione generale, anche non vaccinata;
- plausibilità biologica.

Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la probabilità per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino. Pertanto, da un punto di vista logico e scientifico, non è corretto far riferimento al numero complessivo delle segnalazioni di eventi avversi per definire la “*pericolosità*” del vaccino. L'analisi dell'insieme di queste segnalazioni, non tutte correlabili alla vaccinazione, è molto complessa e permette di raccogliere costantemente informazioni inerenti all'uso sicuro dei prodotti medicinali nel contesto reale, al fine di generare sospetti di possibili rischi noti o non noti (segnali). La valutazione del beneficio/rischio viene condotta, invece, sull'insieme dei dati disponibili a

livello europeo e globale da varie fonti, incluse le valutazioni di farmacovigilanza e le evidenze della farmacoepidemiologia.

7. Con riferimento al quesito *sub. 7)*, recante “*Divieto di vendita e di utilizzazione / ritiro dal commercio e sequestro del medicinale*”:

Sul punto, si segnala che non sono emersi, dalle valutazioni di EMA, particolari difetti di qualità o di produzione tali da richiedere l’adozione di provvedimenti restrittivi su singoli lotti.

8. Con riferimento al quesito *sub. 8)*, recante “*Applicazione 648/96 per utilizzo off label scheda tecnica dei vaccini*”:

Per quanto specificamente attiene all’inserimento temporaneo dei vaccini antiCOVID-19 all’interno dell’elenco dei medicinali di cui alla Legge n. 648/1996, si precisa quanto segue.

Preliminarmente, si rappresenta che la dispensazione gratuita dei vaccini a mRNA (Comirnaty e Spikevax) è stata effettuata ai sensi della legge n. 648/1996, al solo fine del razionale scientifico valutato al fine dell’estensione delle indicazioni terapeutiche al tempo non ancora approvate, come peraltro emerge dalle premesse delle Determine AIFA richiamate nell’istanza. Invero, durante il periodo dell’emergenza COVID-19, per rispondere tempestivamente alle necessità indotte dall’emergenza stessa, l’AIFA ha intrapreso una pluralità di azioni volte a favorire l’accesso rapido alle terapie e ai vaccini efficaci, operando in stretta collaborazione con le principali istituzioni sanitarie del Paese (Ministero della salute, Comitato Tecnico-Scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione Civile e ISS), oltre che con l’Agenzia Europea per il Farmaco (EMA), le altre autorità regolatorie europee e l’Organizzazione Mondiale della Sanità nello scambio di informazioni e nella definizione delle strategie di risposta all’epidemia.

In particolare, è stato necessario, per motivi epidemiologici legati all’emergenza COVID-19, rendere disponibili i vaccini autorizzati da EMA anche per indicazioni aggiuntive rispetto a quella originaria (es. dose addizionale e dose di richiamo), anche prima della loro successiva autorizzazione da parte di EMA stessa. In molti casi, infatti, tale inserimento derivava da specifiche esigenze epidemiologiche e rispondeva alla necessità di rispondere a considerazioni e raccomandazioni di autorità sanitarie quali EMA, ECDC e WHO. In questo contesto, la dispensazione dei suddetti vaccini ai sensi della L. 648/96 è stata effettuata, tenuto conto delle evidenze disponibili, in stretta collaborazione con le altre istituzioni sanitarie del Paese (Ministero della salute, Comitato Tecnico-Scientifico istituito presso il Dipartimento di Protezione Civile e ISS) per garantire la migliore risposta all’epidemia, anche in considerazione dei diversi scenari epidemiologici che di volta in volta si sono susseguiti.

Premesso quanto sopra, si chiarisce che le evidenze considerate dalla CTS nell’istruttoria finalizzata all’autorizzazione del regime di fornitura e rimborsabilità dei vaccini in questione, sono richiamate nel parere allegato alla Circolare del Ministero della Salute 0026522-14/06/2021-DGPRE-DGPRE-P, recante: “*Vaccinazione anti-SARS-CoV2/COVID-19. Trasmissione determina e parere AIFA sull’uso dei vaccini a mRNA per scheda vaccinale mista*”, disponibile sulla piattaforma dedicata al coronavirus del sito del Ministero della salute

(<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp>).

Inoltre, con specifico riferimento all'autorizzazione della somministrazione della dose addizionale dei vaccini a mRNA, AIFA ha altresì considerato i dossier presentati all'EMA dalle aziende titolari in agosto 2021 per l'inserimento della possibilità della somministrazione della dose aggiuntiva (dopo 28 giorni dal completamento del primo ciclo vaccinale) in soggetti di età >12 anni (Comirnaty) e di età >18 anni (Spikevax) trapiantati di organo solido o in condizioni di equivalente immuno-compromissione. Sono stati inoltre valutati anche i seguenti report tecnici:

- CDC-ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) Meeting (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/>): August 13, 2021 e August 30, 2021
- WHO Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses (August 10, 2021): <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>
- eCDC Technical Report - Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses (September 1, 2021) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>
- le evidenze a supporto valutate dall'EMA sono desumibili dall'RCP pubblicato sul sito dell'Agenzia europea (riferimento EMEA/H/C/005735/II/0067) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#assessment-history>).

Per quanto concerne la somministrazione della seconda dose booster, si evidenzia che la stessa era stata raccomandata dalle principali autorità sanitarie internazionali (CDC, NHS, JCVI, STIKO) e che FDA aveva già provveduto ad aggiornare l'Emergency Use Authorization dei vaccini a mRNA per prevedere l'uso di una seconda dose booster. Inoltre, in data 6 aprile 2024, era stata pubblicata una nota congiunta dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) "ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA COVID-19 vaccines" (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-and-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>)

Sono state inoltre valutate le seguenti evidenze:

- COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines - Annex: Supporting rationale. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/covid-19-joint-statement-ecdc-and-ema-administration-fourth-dose-mrna-vaccines_en.pdf
- EMA-ECDC Updated joint statement from ECDC and EMA on additional booster doses of COVID-19 vaccines. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.07.11_com_ECDC-EMA_dosi_richiamo_aggiuntive_vaccini_anti-COVID-19_EN.pdf

9. Con riferimento al quesito *sub. 9*), recante “*Indicazione terapeutica dei vaccini Covid-19*”:

Al riguardo, si rappresenta che, allo stato attuale, nessun vaccino COVID-19 approvato presenta l’indicazione “*prevenzione della trasmissione dell’infezione dall’agente Sars cov-2*”. L’indicazione terapeutica per la quale sono stati approvati i vaccini COVID-19 è riportata nei rispettivi RCP, al paragrafo 4.1.

Il Dirigente
*(Carla Cantelmo)**

**Firma autografa sostituita dall’indicazione a stampa del nominativo del firmatario ai sensi dell’art. 3, comma 2, del d.lgs. 12 febbraio 1993, n. 39.*