

ESTRATTO DEL VERBALE N. 27 DELL'11 GIUGNO 2021DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO DI CUI ALL'O.C.D.P.C. N. 751 DEL 2021

Il CTS riprende l'analisi delle questioni già preliminarmente esaminate nella seduta del 9 giugno 2021, nella quale sono intervenuti il Sig. Ministro della salute, On.le Roberto Speranza, il Commissario straordinario per l'emergenza COVID-19, Gen.le Francesco Paolo Figliuolo, il Capo del Dipartimento della protezione civile della Presidenza del Consiglio dei ministri, Ing. Fabrizio Curcio e il Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Dott. Nicola Magrini.

La prima questione concerne la possibilità di aggiornare, in senso più stringente, l'attuale raccomandazione relativa all'utilizzo del vaccino Vaxzevria (Vaccino a vettore adenovirale di scimpanzè prodotto da AstraZeneca), **approvato sia dall'EMA sia dall'AIFA per i soggetti al di sopra dei 18 anni e già oggi preferenzialmente raccomandato per soggetti di età uguale o superiore a 60 anni**. Questa riflessione trova il suo razionale alla luce del mutato scenario epidemiologico in senso favorevole e di alcuni recenti eventi avversi cronologicamente e, verosimilmente, anche eziologicamente, collegati alla somministrazione di questo tipo di vaccino. La mutata situazione epidemiologica ha determinato una rivalutazione del rapporto benefici-rischi per le fasce di età meno a rischio di forme gravi di COVID-19.

Il CTS è stato anche chiamato a esprimersi in merito alla possibilità di completare il processo di vaccinazione, per i soggetti che hanno ricevuto la prima dose del Vaccino Vaxzevria, attraverso la somministrazione di vaccino a mRNA, se del caso anche fornendo una indicazione in tal senso.

Già nella seduta del 7 giugno u.s. il CTS aveva condiviso alcune conclusioni preliminari.

Quanto alla prima questione, occorre preliminarmente considerare e valorizzare l'evoluzione in senso favorevole dello scenario epidemiologico. Le valutazioni formulate dal CTS nella seduta dello scorso 12 maggio si fondavano su un'analisi pubblicata in data 23 aprile 2021 da EMA, relativa al rapporto benefici/potenziati rischi di trombosi in sedi inusuali associati a trombocitopenia (*VITT – vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia*) nel contesto di diversi scenari di circolazione virale. All'epoca, la circolazione virale nel Paese era inquadrabile in uno scenario intermedio, mentre al momento lo stesso è riferibile a uno scenario di circolazione limitata.

Relativamente alla seconda questione – benché i) tutti gli studi registrativi per i vari vaccini siano stati condotti utilizzando due dosi dello stesso vaccino; ii) non siano stati pubblicati, allo stato, studi che includono un elevato numero di soggetti; iii) e non siano disponibili studi randomizzati in cui il braccio di controllo è rappresentato da

FL

due somministrazioni del vaccino Vaxzevria – si può affermare, sulla base delle evidenze di cui si dispone, che la descritta vaccinazione “eterologa” trova un suo solido rationale immunologico e biologico e non appare essere sconsigliabile né sul fronte della sicurezza (reattogenicità), né su quello della immunogenicità. Infatti, i dati attualmente disponibili derivanti da studi condotti in diversi Paesi Europei (vedi allegato¹) indicano la capacità di questo approccio di indurre buona risposta anticorpale e un profilo di reattogenicità nel complesso accettabile e non dissimile da quello osservato somministrando due dosi dello stesso tipo di vaccino.

Il CTS, preso atto delle informazioni e valutazioni riferite dal Sig. Ministro della Salute, dal Commissario straordinario e dal Direttore generale di AIFA nella seduta del 9 giugno 2021, dopo approfondita discussione, condivide le seguenti conclusioni:

- il rapporto rischi/benefici connesso all'utilizzo del vaccino Vaxzevria è influenzato, in maniera determinata, dallo scenario epidemiologico in atto, come è stato messo in evidenza dal documento dell'EMA del 23 aprile 2021, già valorizzato dal CTS nella seduta dello scorso 12 maggio;

- lo scenario epidemiologico del Paese ha, fortunatamente, avuto un'evoluzione in senso positivo, da un livello di incidenza intermedio a basso, in misura anche maggiore di quella prevedibile poche settimane fa. Viene precisato che il documento di Risk Assessment dell'ECDC (revisione 15 del 10 giugno 2021) colloca l'Italia al terzo posto tra i Paesi europei nell'ambito di quelli a più basso rischio (dopo 2 paesi insulari quali Islanda e Malta, e primo tra i Paesi non insulari sotto osservazione (totale 30 paesi in Europa). Nel merito, si veda al proposito il documento disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-15th-update-June%202021.pdf>);

- i fenomeni tromboembolici sono meno frequentemente osservati dopo somministrazione della seconda dose (secondo stime provenienti dal Regno Unito

¹ V. Robert H Shaw RH et al, Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *www.thelancet.com* Vol 397 May 29, 2021: 2043-6 (Published Online May 18, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01158-2), corrected version first appeared at *thelancet.com* on May 21, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)).

Borobia MA et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received 1 a first dose of ChAdOx1S: initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS). <https://ssrn.com/abstract=3854768>.

Presentato anche come

ISCI. A Phase 2, Randomised, Multicenter, Adaptive Trial to Evaluate the safety and immunogenicity of one dose of COMIRNATY® in subjects that had received one dose of VAXZEVRIA® EudraCT 2021-001978-37

Groß R et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination 2 elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>;

Behrens G et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Research Square DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-580444/v1>

sono pari a 1,3 casi per milione, valore che corrisponde a meno di 1/10 dei già rari fenomeni osservati dopo la prima dose). Secondo quanto riferito dal Direttore Generale di AIFA, a oggi, in Italia, non sono stati registrati casi di VITT dopo la seconda somministrazione di Vaxzevria. Queste evidenze suggeriscono come il tasso d'incidenza riportato dopo la seconda dose sia inferiore a quello osservato dopo la prima dose;

- il cambiamento di scenario epidemiologico in considerazione del basso livello di circolazione virale e della prevalente disponibilità di vaccini a mRNA, tenuto conto del principio di massima cautela e del principio di equità che richiede di assicurare a tutti i soggetti pari condizioni nel bilanciamento benefici/rischi, consente di aggiornare le indicazioni vigenti, e, pur rimandando alla competenza e responsabilità delle Autorità amministrative a ciò preposte, **di rafforzare la raccomandazione per l'uso della prima dose del vaccino Vaxzevria nei soggetti di età superiore a sessanta anni**, nei quali il beneficio derivante dalla vaccinazione supera i potenziali rischi collegati allo sviluppo di fenomeni VITT associati alla vaccinazione (si vedano al proposito i due seguenti documenti:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf

FL

<https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/coronavirus/using-italian-data-illustrate-potential-harms-and-benefits-astrazeneca-vaccine/?s=09>

il secondo dei quali facente riferimento a stime effettuate in funzione di dati ottenuti in Italia). **La strategia vaccinale raccomandata per la somministrazione della prima dose nei soggetti di età inferiore ai 60 anni è rappresentata dai vaccini a mRNA** per i quali, a oggi, non sono stati riportati fenomeni VITT correlabili alla loro somministrazione;

- per quel che riguarda la seconda dose, è raccomandato continuare la somministrazione con il vaccino Vaxzevria per i soggetti di età superiore a sessanta anni. Sotto i sessant'anni di età, pur essendo, come sopra ricordato, i fenomeni trombotici assai meno frequentemente associabili alla somministrazione della seconda dose, in ottemperanza a **un principio di massima cautela** ispirato a prevenire l'insorgenza di fenomeni VITT in soggetti a rischio estremamente basso di sviluppare patologia COVID-19 grave, nonché in ottemperanza del principio di equo trattamento sopra richiamato, **si ritiene raccomandabile l'utilizzo di un vaccino a mRNA nei soggetti di età inferiore ai 60 anni. La somministrazione della seconda dose a mRNA dovrebbe avvenire – sulla base di studi disponibili – a una distanza compresa tra le 8 e le 12 settimane dalla somministrazione della prima dose di Vaxzevria.**

- il già citato documento di EMA, prodotto in data 23 aprile per supportare le autorità nazionali nel decidere come utilizzare al meglio il vaccino Vaxzevria nei rispettivi territori, è focalizzato solo per questo tipo di vaccino e contestualizza il rischio di VITT e decesso per COVID, rispetto a fasce di età e tassi di infezione (https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf). Per quel che riguarda l'altro vaccino a vettore adenovirale, un panel di esperti dei CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) americano ha recentemente raccomandato, dopo un'iniziale sospensione, di ricominciare negli Stati Uniti la somministrazione del vaccino Janssen. Alcuni membri di questo panel hanno anche proposto che l'FDA includa un *warning* per le donne al di sotto dei 50 anni di età. Più precisamente, i dati disponibili presso i CDC al momento della ripresa della campagna negli USA riportavano 7 eventi per milione nelle donne di età compresa tra 18 e 49 anni e un tasso di 0,9 per milione di vaccinazioni tra le donne di età pari o superiore a 50 anni. Per le donne dai 50 anni in su e per gli uomini di tutte le età, l'evento avverso è ancora più raro. Pur tenendo conto delle analogie esistenti tra il vaccino Vaxzevria e il vaccino Janssen, per quanto riguarda sia le piattaforme che la tipologia di eventi tromboembolici riportati nella letteratura, lo stato attuale delle conoscenze (che fanno propendere per un rischio associato all'adenovirus), il numero di poco superiore al milione di dosi a oggi somministrate nel Paese e la rarità, anche in ambito Europeo, delle segnalazioni di VITT a oggi disponibili, **non permettono di trarre valutazioni conclusive rispetto al rapporto beneficio/rischio relativo al vaccino Janssen**, connotato dal vantaggio della singola somministrazione, peculiarità che può risultare di particolare beneficio in determinate categorie di popolazione. Il vaccino Janssen viene raccomandato, anche alla luce di quanto definito dalla CTS di AIFA, per soggetti di età superiore ai 60 anni. Qualora si determinino specifiche situazioni in cui siano evidenti le condizioni di vantaggio della singola somministrazione ed in assenza di altre opzioni, il vaccino Janssen andrebbe preferenzialmente utilizzato, previo parere del Comitato etico territorialmente competente. L'eventuale evidenza, nel contesto nazionale e internazionale, di fenomeni tromboembolici dopo vaccino Janssen dovrà essere oggetto di attento e costante monitoraggio attraverso le procedure di farmacovigilanza e vaccino-vigilanza, in maniera tale da offrire, nel breve futuro, la possibilità di formulare più compiuto parere su questo vaccino all'acquisirsi di ulteriori evidenze rispetto all'eventuale incidenza di fenomeni VITT e all'evolversi della situazione epidemiologica.

Alla luce delle considerazioni riportate, che determinano un aggiornamento delle valutazioni formulate dal CTS nella seduta dello scorso 12 maggio, il CTS raccomanda che le Regioni ogniquale volta promuovano eventi Open Day che sensibilizzano alla

FL

vaccinazione anti-SARS-CoV-2, rispettino le indicazioni per fasce d'età, rendendo quanto più possibile l'approccio alla vaccinazione omogeneo sul territorio nazionale.

IL COORDINATORE

Franco Locatelli



IL SEGRETARIO VERBALIZZANTE

Sergio Fiorentino

SERGIO
FIORENTINO

Firmato digitalmente
da SERGIO FIORENTINO
Data: 2021.06.11
20:06:17 +02'00'