

# **Dichiarazione della Coalizione Internazionale delle Autorità Regolatorie dei Farmaci (ICMRA) per gli operatori sanitari: Come saranno regolamentati i vaccini contro il Covid-19 al fine di garantirne efficacia e sicurezza**

## **Dichiarazione della Coalizione Internazionale delle Autorità Regolatorie dei Farmaci**

---

Gli operatori sanitari e le autorità sanitarie pubbliche avranno un ruolo centrale nel dialogo con i loro pazienti sulla vaccinazione contro il Covid-19.

Nonostante un gran numero di studi clinici e un ampio sviluppo in corso a livello globale, ad oggi esistono ancora pochi farmaci antivirali efficaci per il trattamento dell'infezione da Covid-19. Ciò rende ancora più importante il ruolo dei vaccini contro il Covid-19.

L'impatto globale della pandemia da Covid-19 ha determinato un livello senza precedenti di interesse pubblico per i vaccini e per il loro sviluppo e revisione normativa. Ciò è avvenuto principalmente attraverso i mass media e i social media. Gli stessi canali hanno anche portato ad una quantità significativa di disinformazione e misinformazione sulla pandemia. Questo può indurre alcuni ad esprimere preoccupazioni circa la vaccinazione – o addirittura ad essere fortemente contrari alla vaccinazione. Un'altra sfida nel comunicare l'importanza della vaccinazione anti-Covid-19 è che finora, globalmente, i giovani adulti sono in genere meno colpiti clinicamente dall'infezione da Covid-19 e potrebbero attribuire un valore limitato all'essere vaccinati, pur potendo avere esperienza personale o entrare in contatto con familiari o amici affetti da grave Covid-19.

Riconosciamo che voi, i vostri colleghi e i vostri pazienti possiate avere una serie di domande sullo sviluppo, la revisione regolatoria e il monitoraggio continuo della sicurezza dei vaccini contro il Covid-19.

Il rapido sviluppo dei vaccini contro il Covid-19, molti dei quali basati su nuove tecnologie, le sperimentazioni cliniche relativamente brevi e la proposta di ricorso a procedure di autorizzazione condizionate, provvisorie o di emergenza possono lasciare agli operatori sanitari e ai pazienti domande e preoccupazioni. È inoltre probabile che nel corso del prossimo anno saranno disponibili diversi vaccini contro il Covid-19 basati su diverse tecnologie.

Questa dichiarazione spiega i processi regolatori associati alla revisione dei vaccini contro il Covid-19 per determinarne sicurezza, efficacia e qualità. Spiega inoltre le disposizioni adottate a livello nazionale e mondiale per il monitoraggio della sicurezza dei diversi vaccini contro il Covid-19 una volta immessi sul mercato.

Si prevede che la vaccinazione contro il Covid-19 sarà determinante per porre fine alla pandemia globale e salvare vite umane.

## Scopo

---

La dichiarazione della Coalizione Internazionale delle Autorità Regolatorie dei Farmaci (ICMRA) mira a fornire informazioni agli operatori sanitari per rispondere alle domande sul ruolo delle autorità regolatorie nella sorveglianza dei vaccini contro il Covid-19. Spiega come i vaccini siano sottoposti a una rigorosa valutazione scientifica per determinarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità e come il profilo di sicurezza continuerà ad essere attentamente monitorato dopo l'approvazione.

I soggetti non vaccinati rimangono a rischio di diffusione del virus. L'immunità di gregge si raggiunge quando la maggior parte della popolazione è stata vaccinata e non può più diffondere il virus ad altri, proteggendo così se stessi e coloro che non possono essere vaccinati. È importante raggiungere l'immunità di gregge e ridurre per quanto possibile il numero di riproduzione della malattia infettiva. Se l'immunità di gregge non è raggiunta con un numero sufficiente di persone vaccinate, ciò potrebbe colpire gravemente le persone vulnerabili, comprese le persone immunocompromesse cui non può essere somministrato il vaccino, o coloro che non rispondono adeguatamente alla vaccinazione e vengono quindi infettate più facilmente. L'immunità di gregge richiede una combinazione di elevata copertura vaccinale e vaccini che siano efficaci e che forniscano una ragionevole durata di protezione. Il raggiungimento dell'immunità di gregge consentirà di tornare al normale funzionamento della società e di riaprire le economie.

## Vaccini e processo regolatorio

### In che modo le autorità regolatorie valuteranno i vaccini contro il Covid-19?

Le autorità regolatorie valutano in modo indipendente e rigoroso le evidenze scientifiche e cliniche fornite dalle industrie farmaceutiche sponsor dei vaccini, nonché altre evidenze disponibili. Ogni vaccino viene accuratamente valutato in merito a sicurezza, qualità ed efficacia per determinare se possa essere autorizzato, utilizzando tutte le evidenze scientifiche disponibili da dati sugli animali, studi clinici sull'uomo e informazioni sulla produzione per valutarne i benefici e i rischi

Le agenzie sanitarie pubbliche sviluppano e conducono programmi di vaccinazione. Spesso collaborando con gli esperti dei loro comitati tecnici consultivi sull'immunizzazione, questo include la prioritizzazione della popolazione per i vaccini, la formulazione di ulteriori raccomandazioni e la fornitura di informazioni sui vaccini e sull'immunizzazione. Collaborano anche con i regolatori per monitorare la sicurezza dei vaccini dopo che sono stati approvati per l'uso.

## **Prove di sicurezza prima della potenziale approvazione:**

Le prove di sicurezza sono una parte essenziale della richiesta di autorizzazione per i vaccini anti-COVID-19 in quanto questi saranno somministrati a livello globale per aiutare a controllare la pandemia. Le prove di sicurezza vengono raccolte durante tutte le fasi del processo di sviluppo del vaccino. Sia gli effetti collaterali comuni che quelli rari devono essere esaminati e riportati nella richiesta di autorizzazione. In genere, le autorità regolatorie richiederanno che i partecipanti agli studi clinici siano stati seguiti per almeno 1-2 mesi dopo aver ricevuto la dose finale di vaccino. Sulla base della precedente esperienza con i vaccini, gli eventi avversi più gravi (ma molto rari) compaiono entro tale periodo di tempo. Ci sarà anche un follow-up più a lungo termine (oltre 6 mesi) di coloro che hanno partecipato alle prime fasi delle sperimentazioni cliniche di ciascun vaccino. Molti partecipanti alla sperimentazione saranno inoltre seguiti per almeno 1 anno per valutare la durata della protezione e la sicurezza a lungo termine dei singoli vaccini.

## **Efficacia:**

Oltre alle informazioni sui tipi di risposte immunitarie indotte dal vaccino, i dati, in studi clinici ben progettati, devono essere presentati alle autorità regolatorie per dimostrare che il vaccino di fatto previene il COVID-19 in un numero sufficiente di soggetti (generalmente, almeno 10.000 e di solito circa 30.000), rappresentativo di un'ampia gamma di classi di età e soggetti con comorbidità. Dato l'impatto sproporzionato del COVID-19 sugli anziani, la maggior parte degli sviluppatori di vaccini anti-COVID-19 ha incluso un numero significativo di partecipanti anziani negli studi clinici. Anche la sicurezza e l'efficacia di ciascun vaccino vengono attentamente valutate in modo indipendente prodotto per prodotto. Gli studi clinici dovrebbero dimostrare che un potenziale vaccino riduce in modo molto significativo il COVID-19 nelle persone vaccinate, rispetto a un gruppo di controllo di persone che non ricevono il vaccino, attraverso una riduzione del numero di infezioni SARS-CoV-2 confermate in laboratorio. Si prevede che i potenziali vaccini riducano anche la trasmissione di malattie tra individui. Le autorità regolatorie possono richiedere ulteriori consulenze di esperti indipendenti presso comitati consultivi scientifici indipendenti per aiutare a informare la decisione sull'approvazione di un vaccino. Questi comitati sono composti da esperti in scienza, medicina (comprese le malattie infettive) e salute pubblica e spesso includono rappresentanti dei consumatori.

## **Qualità:**

Qualsiasi vaccino anti-COVID-19 che riceva l'approvazione delle autorità regolatorie deve essere prodotto secondo rigorosi standard normativi di buone pratiche di fabbricazione (GMP) concordati a livello internazionale. Le autorità regolatorie esamineranno i dati per

confermare che il processo di produzione in ogni sito di produzione è ben controllato e coerente. Ciò includerà i dati sull'identità e sulla purezza dei componenti del vaccino e sulla sua potenza, nonché i dati su ogni fase della produzione e sui controlli utilizzati per garantire che ogni lotto di vaccino sia costantemente di alta qualità. Devono essere forniti anche i dati sulla stabilità del vaccino prima che un vaccino possa essere approvato. I lotti, prima di essere forniti, possono anche essere sottoposti a valutazione da parte delle singole autorità regolatorie nazionali per garantire che soddisfino i requisiti internazionali.

## **Monitoraggio di sicurezza ed efficacia dopo l'approvazione del vaccino:**

Dopo l'autorizzazione di un vaccino, gli sponsor saranno tenuti a svolgere un solido monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia (farmacovigilanza) e nonché attività di minimizzazione del rischio. Essi dovranno monitorare costantemente la sicurezza del vaccino per garantire che i benefici del vaccino continuino a superare i rischi. A tal fine, le autorità regolatorie richiedono agli sponsor dei vaccini di disporre di piani di gestione del rischio che descrivano come si impegneranno a monitorare e ridurre al minimo i rischi associati ai loro vaccini. Le aziende produttrici di vaccini saranno inoltre tenute a continuare la sorveglianza della sicurezza sulla base delle sperimentazioni cliniche in corso dei loro prodotti, in genere utilizzando una serie di approcci:

- Esaminare e analizzare gli eventi avversi segnalati dagli operatori sanitari e dai consumatori e richiedere agli sponsor del settore dei vaccini di riferire alle autorità regolatorie sulle segnalazioni di eventi avversi ricevute sia nel Paese stesso dell'autorità regolatoria sia a livello globale;
- Molte autorità regolatorie implementeranno sistemi avanzati di sorveglianza passiva e avranno accesso quasi in tempo reale ai dati sull'uso del vaccino in diversi contesti. Molti implementeranno anche sistemi di tracciabilità per diversi marchi e lotti di vaccini;
- Collaborare con altre autorità regolatorie e ricercatori internazionali per condividere informazioni sui problemi di sicurezza emergenti al fine di agire rapidamente per mitigare i rischi; e
- Revisione della letteratura medica e di altre fonti di nuove informazioni sulla sicurezza. È molto importante che gli operatori sanitari non solo segnalino diligentemente gli eventi avversi che vedono nei loro pazienti, ma incoraggino anche le persone vaccinate a segnalarli immediatamente ai propri operatori sanitari.

Le autorità regolatorie svilupperanno elenchi di "eventi avversi di particolare interesse" dopo la vaccinazione. Alcuni sono stati raramente associati all'immunizzazione e altri sono spesso segnalati ma non è stato riscontrato che abbiano un'associazione causale. Avere dati di background di questi eventi aiuterà a garantire che eventuali aumenti rilevati possano essere rapidamente verificati. Se viene rilevata una frequenza significativamente maggiore di alcuni eventi avversi gravi nei gruppi vaccinati, ciò porterà rapidamente ad azioni normative.

L'uso diffuso dei vaccini anti-COVID-19, anche negli anziani, purtroppo significherà che ci saranno molti decessi puramente casuali e malattie gravi, non correlate alle vaccinazioni. Il compito di ciascuna autorità regolatoria è quello di stabilire la causalità, in altre parole, se è probabile che la vaccinazione abbia portato a un esito grave. Ci sarà anche un'attenzione particolare al monitoraggio della sicurezza nelle donne in gravidanza, nelle persone con gravi malattie preesistenti, negli anziani e nei bambini e nell'interazione con altri vaccini.

**Le autorità regolatorie, in collaborazione con le autorità sanitarie pubbliche, sono in grado di intraprendere azioni decisive se e quando viene identificato un problema di sicurezza.**

Queste azioni potrebbero includere l'emissione di comunicazioni sulla sicurezza per i pazienti, gli operatori sanitari e la comunità; l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto o delle informazioni per i consumatori per il vaccino; la prevenzione del rilascio di un particolare lotto di vaccino; e, se necessario, l'avvio di altre azioni normative.

**A livello globale, il pubblico può avere fiducia nel rigore del processo utilizzato per valutare scientificamente la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei vaccini prima che vengano approvati per l'uso nella popolazione più ampia.**

## Domande e risposte sui vaccini anti-COVID-19

---

**D: Come è stato possibile sviluppare così rapidamente i vaccini? Ciò significa che la loro sicurezza ed efficacia sono state compromesse?**

R: La velocità di sviluppo dei vaccini anti-COVID-19 è stata senza precedenti per diversi motivi

- **Massiccio investimento finanziario** da parte dei governi - nell'ordine di decine di miliardi di dollari o più, nello sviluppo di vaccini e nel riorientamento di gran parte della ricerca globale e delle infrastrutture commerciali di sviluppo e produzione di vaccini. Ciò ha anche consentito alle aziende di assumersi il rischio commerciale di produrre alcune scorte di vaccini prima delle approvazioni normative poiché i governi hanno sottoscritto i rischi dei costi del fallimento.
- **Nuove tecnologie adattate dallo sviluppo di altri vaccini:** i vaccini a mRNA sono stati sviluppati molto rapidamente dopo aver determinato la sequenza del virus COVID-19 e la produzione è stata aumentata molto rapidamente. La tecnologia dell'adenovirus utilizzata in un altro tipo di vaccino è stata testata per la prima volta con SARS e MERS negli ultimi 20 anni, e quindi è stata in grado di essere adattata rapidamente al COVID-19, che ha diverse somiglianze con questi virus.

- **Successi delle sperimentazioni cliniche:** a causa delle elevate preoccupazioni riguardo al COVID-19, è stato possibile reclutare rapidamente un gran numero di volontari nelle sperimentazioni cliniche e, purtroppo con alti tassi di infezione in diversi Paesi, completare le sperimentazioni utilizzando 10.000-50.000 soggetti in un breve lasso di tempo. In circostanze normali, potrebbero essere necessari molti mesi o addirittura alcuni anni per determinare se un vaccino è efficace.
- **Collaborazione molto stretta:** tra le autorità regolatorie, l'industria e i ricercatori clinici ha consentito chiare indicazioni sui requisiti normativi e un rapido accesso ai risultati.
- **Ricerca intensiva e approfondita.** I ricercatori hanno previsto che la "proteina spike" sul virus sarebbe un buon bersaglio per lo sviluppo del vaccino e quasi tutti i vaccini hanno utilizzato questa parte della sequenza virale. Finora, la proteina spike ha prodotto una forte risposta immunitaria in quelli vaccinati e, per quei vaccini che hanno riportato risultati clinici, un'elevata efficacia di protezione dalla malattia COVID-19.

### **D: I vaccini a mRNA influenzeranno il DNA dei pazienti vaccinati?**

- R: No. L'mRNA nel vaccino non può incorporarsi nei geni dei pazienti vaccinati e generalmente si rompe nelle settimane successive alla vaccinazione. I vaccini a mRNA contengono istruzioni genetiche per le nostre cellule, che le leggono e forniscono solo copie della proteina spike SARS-CoV2 che consente al sistema immunitario cellulare e anticorpale di provocare una risposta nei pazienti vaccinati.

### **D: Per quanto tempo durerà la protezione fornita dalla vaccinazione contro il COVID-19 alle persone immunizzate?**

- R: L'esperienza con altri vaccini mostra durate di protezione variabili. Ad esempio, l'influenza stagionale richiede vaccinazioni annuali, perché il virus muta. Altri vaccini, come quelli per la rosolia o il morbillo, forniscono una protezione dalle malattie pluriennale o addirittura per tutta la vita. Sebbene sembri esserci qualche mutazione del coronavirus SARS-2, i risultati fino ad oggi indicano che le mutazioni sono limitate e non influenzano necessariamente l'obiettivo dei vaccini. La comunità scientifica e le autorità regolatorie monitoreranno se il coronavirus SARS-CoV-2 cambia nel tempo e, in tal caso, se i vaccini possono continuare a proteggere le persone dall'infezione con nuove varianti.
- Tuttavia, ancora non conosciamo la durata della protezione che scaturisce da uno qualsiasi di questi vaccini. Otterremo informazioni migliori nel 2021 e nel 2022.

### **D: Perché ci sono così tanti potenziali vaccini?**

- R: Man mano che la gravità globale della pandemia è diventata rapidamente evidente, lo sviluppo di vaccini efficaci contro il COVID-19 è diventato la priorità assoluta di molte

aziende farmaceutiche e istituti di ricerca medica. Ci sono stati anche investimenti senza precedenti da parte del governo e del settore privato nello sviluppo dei vaccini. Esiste ora un'ampia gamma di tecnologie per lo sviluppo di nuovi vaccini e molte delle organizzazioni che sviluppano vaccini anti-COVID-19 hanno una particolare esperienza in una o più di queste tecnologie.

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e i governi hanno incoraggiato lo sviluppo di vaccini basati su un'ampia gamma di tecnologie e questo ha mitigato il rischio che alcuni vaccini potessero non ricevere l'approvazione delle autorità regolatorie per ragioni di efficacia, sicurezza o difficoltà di produzione.
- Lo sviluppo di una serie di tecnologie per i vaccini è stato un modo efficace per mitigare il rischio.

### **D: Cosa succede se molte persone iniziano ad avere una reazione avversa a un particolare vaccino COVID-19?**

- R: reazioni a breve termine, come dolore al sito di iniezione, affaticamento o mal di testa sono comuni dopo la vaccinazione. Queste reazioni di solito passano in un giorno o due.
- Se emergono eventi avversi gravi per un particolare vaccino, le autorità regolatorie agiranno, collaborando su base globale, e si metteranno in contatto con le autorità sanitarie pubbliche. Il tipo di azioni che possono essere intraprese dipende dalla natura dell'evento avverso e potrebbe variare da un avvertimento a un attento monitoraggio degli eventi avversi in determinati gruppi di pazienti, a controindicazioni all'uso del vaccino in particolari pazienti (ad es. comorbidità) fino alla sospensione temporanea dell'uso del vaccino fino a quando non se ne saprà di più.

### **D: Cosa sono i "percorsi di accesso più rapidi"? In che modo le autorità regolatorie stanno accelerando il tempo necessario per autorizzare un vaccino anti-COVID-19?**

- R: Molte autorità regolatorie a livello globale hanno implementato percorsi di accesso più rapidi per i vaccini anti-COVID-19.
- Alcuni Paesi hanno percorsi di autorizzazione all'uso di emergenza che valutano i limiti dati disponibili al momento dell'autorizzazione. L'esercizio di queste disposizioni spetta ai rispettivi Paesi, tenendo conto dei rischi rispetto ai benefici nel contesto della situazione pandemica nazionale prevalente.
- Altri Paesi hanno implementato schemi di approvazione accelerati/prioritari, condizionali o provvisori. In circostanze normali, la valutazione dell'autorità regolatoria inizia quando sono disponibili tutte le informazioni a supporto dell'autorizzazione. Per i vaccini anti-COVID-19, molte autorità regolatorie hanno concordato di accettare i dati su base

continuativa per consentire una valutazione precoce dei dati non appena disponibili. Le autorità regolatorie saranno in grado di prendere una decisione provvisoria sull'autorizzazione di un vaccino solo dopo che tutti i dati richiesti saranno stati forniti e valutati e la sicurezza, la qualità e l'efficacia del vaccino saranno state stabilite in modo soddisfacente per l'uso previsto. Se viene presa la decisione di concedere l'autorizzazione provvisoria o condizionale, la si baserà sull'obbligo per lo sponsor di presentare dati clinici più completi e a lungo termine, dati di stabilità e altre informazioni con scadenze concordate.

- Si prevede che l'implementazione di vari percorsi normativi accelerati in combinazione con la collaborazione internazionale tra le autorità regolatorie e il lavoro proattivo con gli sponsor accelererà in modo significativo la valutazione dei vaccini anti-COVID-19 senza compromettere i rigorosi standard di sicurezza, qualità ed efficacia.

### **D: Il nostro Paese ha approvato questo vaccino anti-COVID-19 o ci affidiamo all'approvazione di un altro Paese?**

- Sebbene esista una collaborazione senza precedenti tra le autorità regolatorie in diversi Paesi sui vaccini anti-COVID-19, inclusa la discussione e la condivisione delle valutazioni del prodotto, la maggior parte dei Paesi sta effettuando valutazioni normative indipendenti sui dati presentati per ciascun vaccino. Tuttavia, le autorità regolatorie sono in stretto contatto sui dati di sicurezza, efficacia e qualità e discutono le questioni tecniche che possono sorgere. Questo approccio offre il meglio di entrambi i mondi, un processo decisionale indipendente unito all'esperienza di scienziati che lavorano insieme a livello globale.