

**Allegato di Approfondimento alla
Relazione dell'Associazione COMILVA Odv**

Alterazione del Consenso Informato, esposizione al rischio e mancanze nei controlli nella campagna vaccinale per emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2

Roma, li .14/04/2026

All'Onorevole Commissione parlamentare di inchiesta sulla gestione dell'emergenza sanitaria causata dalla diffusione epidemica del virus Sars-CoV-2 e sulle misure adottate per prevenire e affrontare l'emergenza epidemiologica da Sars-CoV-2 (Legge n. 22 del 5 marzo 2024, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 61 del 13 marzo 2024) - XIX Legislatura (dal 13 ottobre 2022)

1	Sommario	
2	Premesse Fondamentali	3
2.1	Efficacia dei farmaci Comirnaty e Covid-19 Vaccine Moderna	3
2.2	Endpoint Efficacia	6
2.3	Sicurezza dei farmaci Comirnaty e Covid-19 Vaccine Moderna	10
2.4	Importanti Rischi Identificati, Importanti Rischi Potenziali, Informazioni Mancanti come da documentazione EPAR	11
2.5	Precedente positività al Covid-19: profilo di sicurezza non noto	11
3	Rischi collegati alla potenziale tossicità dei vaccini	12

3.1	Il peccato antigenico originale	13
3.2	Soppressione legata all'epitopo	14
3.3	Il potenziamento dipendente dall'anticorpo	15
3.4	Rischi collegati alla mancanza di valutazione dei rischi connessi ai medicinali contenenti ogm o da essi costituiti (deroga delle disposizioni della direttiva ogm)	17
3.5	Rischi collegati alla mancanza di studi di farmacologia di sicurezza, genotossicità e cancerogenicità	17
4	Rischi collegati all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA, Conditional Marketing Approval) in un contesto di approvazione in emergenza	18
4.1	Specific Obligation.....	19
4.2	Per questi farmaci l'autorizzazione condizionata potrà essere in futuro convertita in STANDARD MARKETING AUTHORIZATION?	24
5	Le contraddizioni intrinseche al d.l. n. 44/2021.....	26
5.1	Conclusioni	30
6	Sul Consenso Informato	31
6.1	Le norme internazionali	31
6.2	COMPRESIONE della "Nota Informativa" allegata al "Modulo di consenso vaccinazione anti Covid-19" e dei documenti pubblici emessi dalle competenti autorità, ovvero le indicazioni contenute nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio	32
6.3	QUESITI FONDAMENTALI	33
6.4	Sulla razionalità scientifica dell'obbligo vaccinale per persone di età inferiore ai 50 anni.....	46
6.5	Sulla razionalità scientifica della promozione vaccinale verso i giovani, i ragazzi e ad altre categorie escluse nella fase di sperimentazione vaccinale.....	48
6.6	Il caso del vaccino AstraZeneca (Vaxzevria)	52
7	Principio di Precauzione e Responsabilità medica.....	57
7.1	Sul mancato ricorso al "principio di precauzione"	57
7.2	Sul principio di precauzione e sulla responsabilità medica	59
7.3	Sulle linee guida e sulla responsabilità medica.....	61

2 Premesse Fondamentali

2.1 Efficacia dei farmaci Comirnaty e Covid-19 Vaccine Moderna

Consultando il Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2021, “Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19” a cura del Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19 ¹ si apprende che:

*“La scelta degli esiti in studio è stata ampiamente dibattuta insieme alla durata dell’osservazione necessaria ad intercettare le forme più gravi della malattia. In generale, gli endpoint degli studi di efficacia di Fase 3 valutano sia la **protezione dall’infezione che dalla malattia, ottenuta attraverso immunità sia umorale (anticorpi specifici e neutralizzanti) che cellulare (linfociti T CD4+ e CD8+), in coorti che prevedano fasce d’età e caratteristiche di popolazione differenti** (EMA, 2007). L’endpoint primario in ogni studio deve essere accuratamente selezionato in conformità con le indicazioni proposte. In uno studio clinico, la **variabile primaria** (variabile “target”, endpoint primario) è **quella in grado di fornire le prove cliniche più rilevanti direttamente correlate all’obiettivo primario dello studio, ed è quella utilizzata per stimare la dimensione del campione. La scelta dell’endpoint primario influenza oltre che la durata dello studio anche l’applicabilità futura dei risultati in una prospettiva di sanità pubblica.**”*

È rilevante sottolineare ai fini del presente ATTO che l’efficacia di questi farmaci è stata valutata nel corso degli studi clinici che hanno permesso un’immissione al commercio condizionata (CMA) **in base all’endpoint primario “riduzione della malattia sintomatica”** ² omettendo ogni valutazione accurata in termini di immunità neutralizzante e alcuna valutazione in termini di immunità sterilizzante, ovvero circa la capacità di prevenire l’infezione e fermare la trasmissione del contagio, tanto è vero che *“la definizione di fallimento vaccinale deve essere ancora standardizzata per la malattia asintomatica alla luce degli studi autorizzativi mirati alla sola malattia COVID-19 in forma sintomatica”* ³.

È doveroso, altresì, evidenziare che l’attuale scenario nazionale ed europeo è caratterizzato dalla emergenza di diverse varianti del virus:

¹ https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+3_2021.pdf/00fc6054-ded3-5de8-d32f-59bf69d73b02?t=1617348183776

² *“La valutazione dei probabili casi di COVID-19 è stata effettuata in seguito alla segnalazione da parte dei partecipanti allo studio di almeno **due segni / sintomi clinici sistemici o respiratori** riconosciuti predittivi di COVID-19 (predefinito) e successiva conferma di laboratorio dell’infezione di SARS-CoV-2 in tamponi nasali o campioni di saliva mediante RT-PCR.” (...)* **“È probabile che il vaccino protegga anche contro il COVID-19 grave, sebbene questi eventi fossero limitati nello studio e la definizione di COVID-19 grave avrebbe potuto essere più rigorosa da un punto di vista clinico.”** (v. EPAR Assessment Report COVID-19 Vaccine Moderna):

“Al momento dell’analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l’insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.” (...) *“I casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT PCR), e in base alla **presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19**, ovvero febbre, tosse di nuova insorgenza o aumentata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o aumentato, perdita del gusto o dell’olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito.” (...)* **“Il vaccino protegge anche da COVID-19 grave, sebbene questi eventi fossero rari nello studio e non sia possibile trarre conclusioni statisticamente certe.”** (v. EPAR Assessment Report Comirnaty).

³ *ht* https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+4_2021d.pdf/5ece92de-7793-5f04-4edb-26762a55b47b?t=1615996998754

*“La circolazione prolungata di SARS-CoV-2 e il meccanismo naturale di accumulo di errori durante la replicazione virale generano la comparsa di varianti virali di cui solo alcune destano preoccupazione per la salute pubblica (Variant Of Concern, VOC), essenzialmente per la presenza di mutazioni che possono conferire al virus SARS-CoV-2 un’ aumentata capacità diffusiva, così come la potenziale resistenza a trattamenti terapeutici (es. anticorpi monoclonali) e **la capacità di eludere la risposta protettiva evocata dalla vaccinazione.**” (...)*

*“La vaccinazione anti-COVID-19 è efficace nella prevenzione della malattia sintomatica, ma la protezione non raggiunge mai il 100%. Inoltre, non è ancora noto se le persone vaccinate possano comunque acquisire l’infezione da SARS-CoV-2 ed eventualmente trasmetterla ad altri soggetti. Infine, è **verosimile che alcune VOC possano eludere la risposta immunitaria evocata dalla vaccinazione, e, quindi, infettare i soggetti vaccinati.**”*

Nella Circolare del Ministero della Salute 31/01/2021 “Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV2, valutazione del rischio e misure di controllo”⁴ vengono forniti aggiornamenti sulla diffusione delle nuove varianti SARS-CoV-2 a livello globale, sulla valutazione del rischio e sulle misure di controllo raccomandate:

- Variante VOC 202012/01, Regno Unito: “Sono in corso studi per valutare l’effetto di questa variante sull’efficacia vaccinale, che sembrerebbe limitatamente e non significativamente ridotta, sebbene siano **necessari ulteriori studi per ottenere risultati definitivi.**”
- Variante 501Y.V2, Sudafrica: “Non si conosce l’impatto di questa variante sull’efficacia dei test diagnostici. (...) Studi preliminari in vitro hanno evidenziato una **riduzione dell’attività neutralizzante contro le varianti VOC SARS-CoV-2 nelle persone vaccinate con i vaccini Moderna o Pfizer-BioNTech rispetto alle varianti precedenti ma i dati per ora sono contrastanti.**”
- Variante P.1, Brasile: “**Non sono disponibili evidenze** sulla gravità della malattia, sulla frequenza delle reinfezioni e sull’efficacia del vaccino.”

Scrive l’ISS: “In Italia al 15 aprile scorso la prevalenza della cosiddetta ‘**variante inglese**’ (B.1.1.7) del virus Sars-CoV-2 era del **91,6%**, (in crescita rispetto all’86,7% del 18 marzo), con valori oscillanti tra le singole regioni tra il 77,8% e il 100%. Per quella ‘**brasiliiana**’ (P.1) la prevalenza era del **4,5%** (0%-18,3%, mentre era il 4,0% nella scorsa survey), mentre le altre monitorate sono sotto lo 0,5%, con **un singolo caso** della cosiddetta ‘**variante indiana**’ (B.1.617.2) e **11** di quella ‘**nigeriana**’ (B.1.525). La stima viene dalla nuova indagine rapida condotta dall’Iss e dal Ministero della Salute insieme ai laboratori regionali e alla Fondazione Bruno Kessler. L’indagine integra le attività di monitoraggio di routine, e **non contiene quindi tutti i casi di varianti rilevate ma solo quelle relative alla giornata presa in considerazione.**”⁵

Si ricorda che **la scienza farmacologica è statistica e quantitativa.**

In estrema sintesi i risultati dei vaccini Pfizer e Moderna – in base alle dichiarazioni dei produttori – segnalano un’efficacia dei loro vaccini come riduzione del rischio relativo (cioè la differenza tra vaccinati e non vaccinati), NON una riduzione del rischio assoluto (cioè la riduzione del rischio di ammalarsi veramente per una singola persona che si vaccina). I risultati annunciati si riferiscono a Covid-19 di qualsiasi gravità e **non alla capacità del vaccino di salvare vite umane, né alla capacità di prevenire l’infezione, né all’efficacia in sottogruppi importanti** (ad es. anziani **fragili**). Questi risultati, infine, riflettono un punto temporale relativamente precoce dopo la vaccinazione e al momento **non si conoscevano le prestazioni dei vaccini in termini di efficacia nemmeno a 6 o 12 mesi.**

⁴ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78702&parte=1%20&serie=null>

⁵ https://www.iss.it/web/guest/primo-piano/-/asset_publisher/3f4aIMwzN127/content/id/5714341

Nell'Assessment Report del vaccino Moderna ⁶ si legge: "**La principale lacuna dell'attuale serie di dati sull'efficacia è il follow-up insolitamente breve di circa 9 settimane**".

È rilevante notare che fatti di cronaca, non circoscritti al nostro Paese, riferiscono di casi di reinfezione fra coloro che hanno completato il ciclo vaccinale. Antonio De Palma, presidente nazionale di Nursing Up, in una nota, denuncia: "Apparentemente sembrerebbero cifre irrisorie ma in realtà ciò che ci preoccupa di più è la scarsa attenzione che le Regioni stanno dando a questi accadimenti. Si tratta come detto di infermieri che hanno ricevuto regolarmente la seconda dose del vaccino tra gennaio e febbraio". E continua: "Le motivazioni dei contagi degli infermieri già vaccinati non possono essere semplicemente legate alla già nota non totale efficacia dei farmaci. Tutto questo non è sufficiente. **Le Direzioni sanitarie fanno difficoltà a fornire informazioni ufficiali** e questo ci lascia pensare, ancora una volta che siamo di fronte a quella **superficialità** che più volte abbiamo già pagato sulla nostra pelle durante questa emergenza sanitaria". ⁷

Il SARS-Cov-2 è un virus simile come struttura e caratteristiche patologiche al SARS-Cov-1, responsabile dell'epidemia in Cina nel 2003. Contro tale virus sono stati sviluppati numerosi vaccini mai giunti alla commercializzazione per la scarsa efficacia e per le gravi reazioni immunopatologiche⁸. Era già noto quindi da tempo al momento della segnalazione dei primi casi di COVID-19 che i virus della SARS sono agenti infettivi caratterizzati da una instabilità genetica che determina la comparsa di quasispecie, cioè di un'ampia popolazione di mutanti molto simili tra loro, che competono nel corso dell'epidemia e si modificano, già nell'organismo del contagiato.

La presenza di quasispecie virali è ritenuta responsabile della impossibilità di produrre un vaccino efficace e, nel caso di vaccini attenuati, della reversione in nuovi mutanti virulenti. Per questo anche i vaccini contro il SARS-Cov-2, sia biotecnologici che attenuati o inattivati, presenteranno questa criticità che è alla base della inefficacia della vaccinazione.

Nel caso dei coronavirus SARS-Cov-1 ⁹ e SARS-Cov-2 ¹⁰ la letteratura conferma la formazione di popolazioni di mutanti e la difficoltà, se non l'impossibilità, di ottenere un vaccino efficace a

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁷ <https://www.agi.it/cronaca/news/2021-05-05/allarme-operatori-sanitari-vaccinati-ricontagiano-covid-12428834/>

⁸ SARS vaccines: where are we? https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105754/pdf/IERV_4_11218665.pdf

⁹ Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing, <https://www.vumc.org/denison-lab/publication/infidelity-sars-cov-nsp14-exonuclease-mutant-virus-replication-revealed-complete-genome>

Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593585/>

The large 386-nt deletion in SARS-associated coronavirus: evidence for quasispecies?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941348/>

¹⁰ SARS transmission pattern in Singapore reassessed by viral sequence variation analysis

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15736999/>

SARS-CoV-2 exhibits intra-host genomic plasticity and low-frequency polymorphic quasispecies

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818852/>

Molecular characterization of SARS-CoV-2 in the first COVID-19 cluster in France reveals an amino acid deletion in nsp2 (Asp268del)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142683/>

sufficienza da proteggere la popolazione nel corso di un'epidemia su larga scala¹¹. L'immunità di gregge vaccinale è quindi un mero parametro teorico senza alcun riscontro reale, perché all'aumentare della copertura vaccinale aumenta più rapidamente la spinta selettiva delle popolazioni mutanti verso forme più resistenti ai vaccini stessi, rendendo inutile la vaccinazione e, aumentando la selezione di mutanti addirittura più patogenici.

Per quanto riguarda invece l'uso di vaccini ingegnerizzati costruiti a partire dalle sequenze depositate in banche dati (in genere, dalle sequenze conservate della proteina spike), la problematica della presenza delle quasispecie è ancora più marcata e critica per l'efficacia, e porterà al risultato che gran parte della popolazione mondiale sarà comunque suscettibile alla reinfezione e alle sue conseguenze negative anche fatali. [**Vedi ENDPOINT EFFICACIA**].

2.2 Endpoint Efficacia

Dal documento EPAR *Assesment Report* riferito al farmaco di Moderna si apprende quanto segue:

- La popolazione dello studio comprende soggetti di età pari o superiore a 18 anni, inclusi individui con malattia cronica sottostante ma stabile (ad es. diabete, malattia polmonare cronica, obesità) e soggetti anziani di età superiore a 65 anni con una percentuale sostanziale oltre 75 anni nota per avere un rischio aumentato di sviluppo di malattia grave, ospedalizzazione e morte a seguito di infezione da SARS-CoV-2.
- **Endpoint primari**
 - Dimostrare l'efficacia di mRNA-1273 per prevenire COVID-19.
 - Valutare la sicurezza e la teratogenicità di 2 iniezioni del vaccino mRNA-1273 somministrate a 28 giorni di distanza.
- **Endpoint secondari**
 - Valutare l'efficacia di mRNA-1273 per prevenire COVID-19 grave.
 - Valutare l'efficacia dell'mRNA-1273 nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 o COVID-19 confermata sierologicamente indipendentemente dalla sintomatologia o dalla gravità. (nessun dato disponibile)
 - Valutare l'efficacia del vaccino (VE) rispetto a una definizione secondaria di COVID-19.
 - Valutare la VE per prevenire la morte causata da COVID-19.
 - Valutare l'efficacia di mRNA-1273 per prevenire COVID-19 dopo la prima dose di prodotto in sperimentazione (IP).
 - Valutare l'efficacia dell'mRNA-1273 nel prevenire COVID-19 in tutti i partecipanti allo studio, indipendentemente dall'evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2.
 - Valutare l'efficacia dell'mRNA-1273 nella prevenzione dell'infezione asintomatica da SARS-CoV-2. (nessun dato disponibile)

Comparative Domain-Fold Analysis of the SARS-CoV-2 ORF1ab Polyprotein: Insight into Co-Evolution, Conservation of Folding Patterns, Potential Therapeutic Strategies, and the Possibility of Reemergence,
<https://www.preprints.org/manuscript/202004.0286/v1>

¹¹ *The double-edged sword: How evolution can make or break a live-attenuated virus vaccine,*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314307/>

- La valutazione dei probabili casi di COVID-19 è stata effettuata **in seguito alla segnalazione da parte dei partecipanti allo studio di almeno due segni / sintomi clinici sistemici o respiratori riconosciuti predittivi di COVID-19** (predefinito) e **successiva conferma di laboratorio dell'infezione di SARS-CoV-2 in tamponi nasali o campioni di saliva mediante RT-PCR**.
- Lo studio di fase 3 ha una durata prevista di 25 mesi ed era programmato per essere cieco, ma con l'emendamento 6 del protocollo, il richiedente ha espresso l'intenzione di offrire lo smascheramento a tutti i partecipanti contemporaneamente al momento dell'autorizzazione per l'uso di emergenza negli Stati Uniti.
Lo studio, pertanto, ha subito grandi cambiamenti. La versione del protocollo di studio attualmente disponibile è la Versione 6, datata 23 dicembre 2020, che descrive in dettaglio la modifica del processo di apertura del cieco dopo l'autorizzazione EUA negli Stati Uniti.
- È **probabile** che il vaccino protegga anche contro il COVID-19 grave, sebbene questi eventi fossero limitati nello studio e la definizione di COVID-19 grave avrebbe potuto essere più rigorosa da un punto di vista clinico.
- Al momento non è noto se il vaccino protegga dall'infezione asintomatica o dal suo impatto sulla trasmissione virale. La durata della protezione non è nota.
- È stato arruolato solo un piccolo numero di soggetti sieropositivi.
- Gli individui in terapia immunosoppressiva o immunomodificante o i pazienti immunodeficienti sono stati esclusi dallo studio cardine. Poiché alcuni di questi individui, a seconda del livello di immunosoppressione, potrebbero non sviluppare una risposta immunitaria appropriata dopo un regime a due dosi, potrebbero essere necessarie ulteriori dosi per ottenere una protezione adeguata.
- Non sono disponibili informazioni sulla neutralizzazione incrociata per valutare se il vaccino protegge da tutti i ceppi circolanti.

Tra le **Specific obligations** pianificate troviamo:

- Valutare i dati sulla sicurezza a lungo termine e la durata dell'efficacia del vaccino (VE)
Specific Obligations pianificate
 - Sicurezza e immunogenicità del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2 negli adulti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni (entro marzo 2023)
 - Studio sulla sicurezza della sorveglianza attiva post-autorizzazione che utilizza dati secondari per monitorare la sicurezza nel mondo reale del vaccino mRNA-1273 nell'UE (31 dicembre 2023)
 - Studio in gravidanza (30 giugno 2024)
 - Studio del mondo reale per valutare l'efficacia dell'mRNA-1273 e l'efficacia a lungo termine negli Stati Uniti (30 giugno 2025)
 - ✗ Valutare l'efficacia nel mondo reale e l'efficacia a lungo termine dell'mRNA-1273
 - ✗ nella prevenzione della COVID-19 e della grave malattia da COVID-19.
 - ✗ Efficacia stratificata per età, sesso, razza / etnia, condizioni di comorbidità.
 - ✗ Efficacia di due dosi di vaccino nella prevenzione del COVID-19 tra i pazienti

- ✖ immunocompromessi.
- ✖ Verranno valutati, nella misura in cui è fattibile, individui e partecipanti con malattie autoimmuni e infiammatorie.
- ✖ Considerando le attuali raccomandazioni del Comitato consultivo per la pratica dell'immunizzazione di non somministrare contemporaneamente altri vaccini per adulti (ad esempio il vaccino contro l'influenza stagionale) nei partecipanti, Moderna valuterà questo programma il più possibile.
- ✖ Verrà valutata anche la durata di una o due dosi di COVID19 Vaccine Moderna contro COVID-19 e COVID-19 grave

Consultando l'RCP si apprende:

- Che i casi di COVID-19 sono stati confermati mediante reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) e da un Comitato di validazione clinica.
- Che per COVID-19 si intende malattia sintomatica che ha richiesto un risultato positivo al test RT-PCR e almeno 2 sintomi sistemici o 1 sintomo respiratorio. Casi con esordio a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.
- Che sono stati osservati 30.351 soggetti in totale, per un periodo mediano di 92 giorni (range: 1-122), per l'insorgenza di COVID-19.

Dal documento *EPAR Assesment Report* riferito al farmaco di Pfizer BioNTech si apprende quanto segue:

- Lo studio C4591001 è lo studio cardine di fase 1/2/3 per la registrazione in corso, randomizzato, controllato con placebo. È stato avviato come studio di fase 1/2 negli adulti negli Stati Uniti; quindi, è stato modificato per espandere lo studio a una pianificazione globale di studio di fase 2/3 per arruolare ~ 44.000 partecipanti per accumulare casi COVID-19 sufficienti per condurre una valutazione tempestiva dell'efficacia; modificato per includere adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni, poi modificato per includere adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni.
- **Endpoint primari**
 - Valutare l'efficacia dell'azione profilattica di BNT162b2 COVID-19 confermato che si verifica da 7 giorni dopo la seconda dose in partecipanti senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
 - Valutare l'efficacia della profilassi di BNT162b2 contro COVID-19 confermato che si verifica da 7 giorni dopo la seconda dose in partecipanti con e senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
- **Endpoint secondari**
 - Valutare l'efficacia dell'azione profilattica di BNT162b2 contro COVID-19 confermato che si verifica da 14 giorni dopo la seconda dose in partecipanti senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
 - Valutare l'efficacia della profilassi BNT162b2 contro COVID-19 confermato che si verifica da 14 giorni dopo la seconda dose in partecipanti con e senza evidenza di infezione prima della vaccinazione

- Valutare l'efficacia della profilassi BNT162b2 contro il COVID-19 grave confermato che si verifica da 7 giorni e da 14 giorni dopo la seconda dose in partecipanti senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
 - Valutare l'efficacia della profilassi BNT162b2 contro il COVID-19 grave confermato che si verifica da 7 giorni e da 14 giorni dopo la seconda dose in partecipanti con e senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
 - Descrivere l'efficacia della profilassi BNT162b2 contro COVID-19 confermato (secondo i sintomi definiti dal CDC) che si verifica da 7 giorni e da 14 giorni dopo la seconda dose nei partecipanti senza evidenza di infezione prima della vaccinazione
 - Descrivere l'efficacia del BNT162b2 profilattico contro COVID-19 confermato (secondo i sintomi definiti dal CDC) che si verifica da 7 giorni e da 14 giorni dopo la seconda dose in partecipanti con e senza evidenza di infezione prima della vaccinazione.
- Il vaccino protegge anche da COVID-19 grave, sebbene questi eventi fossero rari nello studio e non sia possibile trarre conclusioni statisticamente certe.
 - Al momento non è noto se il vaccino protegga dall'infezione asintomatica o dal suo impatto sulla trasmissione virale.
 - La durata della protezione non è nota.

Consultando l'RCP si apprende che:

- lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su partecipanti di età pari o superiore a 12 anni.
- La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥56 anni.
- Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV). Al momento dell'analisi dello Studio 2, le informazioni presentate si basavano sui partecipanti di età pari o superiore a 16 anni.
- Nella parte di fase 2/3, circa 44.000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo, a distanza di 21 giorni. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il follow-up dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19.
- La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36.621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18.242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18.379 nel gruppo trattato con placebo) **che non avevano**

presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1.616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

- Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per **monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica** per 2.214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2.222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.
- I casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla **presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19**, ovvero febbre, tosse di nuova insorgenza o aumentata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o aumentato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito.
- Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti **senza evidenza** sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

2.3 Sicurezza dei farmaci Comirnaty e Covid-19 Vaccine Moderna

Consultando il Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2021, "Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19" a cura del Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19 ¹² si evince che:

"Le valutazioni della sicurezza durante lo sviluppo clinico di un vaccino includono il monitoraggio delle reazioni avverse attese locali e sistemiche (reattogenicità) e degli eventi avversi inattesi (EMA, 1995). I dati sulla sicurezza sono raccolti dopo ogni dose di vaccino e lungo tutto il periodo di follow-up dopo la somministrazione dell'ultima dose, periodo che dovrebbe essere di almeno 1 anno (meglio se 2 anni), per poter identificare eventi che si potrebbero presentare a lungo termine (EMA, 2020a; FDA, 2020a)."

Il profilo di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 è stato definito sulla base di un follow-up di appena qualche mese e su un campione di volontari non rappresentativo del mondo reale.

Nella "Scheda Informativa per gli operatori sanitari che somministrano il vaccino" Pfizer- BioNTech ¹³, FDA riporta un avviso fondamentale:

"Sono state segnalate gravi reazioni allergiche a seguito del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 durante la vaccinazione di massa al di fuori degli studi clinici. Ulteriori reazioni avverse, alcune delle quali possono essere gravi, possono diventare evidenti con un uso più diffuso del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine."

¹² https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+3_2021.pdf/00fc6054-ded3-5de8-d32f-59bf69d73b02?t=1617348183776

¹³ <https://www.fda.gov/media/144413/download>

2.4 Importanti Rischi Identificati, Importanti Rischi Potenziali, Informazioni Mancanti come da documentazione EPAR

Nei documenti che compongono la relazione pubblica di valutazione europea (EPAR) di questi farmaci e in particolare nel *Risk Management Plan* ¹⁴, si apprende, inoltre, che **il profilo di sicurezza non è noto nelle donne in gravidanza o in allattamento, negli individui immunocompromessi, negli individui fragili con comorbidità, negli individui con disturbi autoimmuni o infiammatori, perché o esclusi dai trial o presenti in numero limitato**. Così come **non è nota la sicurezza a lungo termine**.

Si apprende altresì che il **rischio anafilassi per ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti** contenuti nel vaccino viene evidenziato come un **importante rischio identificato** e il rischio di **Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED)** ¹⁵, inclusa la **Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)**, **rappresenta un importante rischio potenziale**, ovvero, questi vaccini presentano un rischio di potenziamento della malattia da cui si vuole proteggere il vaccinato, che può portare anche alle complicazioni fatali ¹⁶.

2.5 Precedente positività al Covid-19: profilo di sicurezza non noto

Va rilevato che anche **il profilo di sicurezza per gli individui con una precedente positività al COVID-19 non è noto**, in quanto tali soggetti sono stati esclusi dai trial clinici ¹⁷.

Per espressa indicazione di AIFA, come è possibile leggere nelle FAQ "Vaccinazione anti COVID-19 con vaccino Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty)" nell'aggiornamento del 4 gennaio 2021, *"coloro che hanno avuto una diagnosi di positività a COVID-19 non necessitano di una vaccinazione nella prima fase della campagna vaccinale, mentre potrebbe essere considerata quando si otterranno dati sulla durata della protezione immunitaria."* ¹⁸

«A sottolineare l'importanza di questo sottogruppo di "guariti Covid" è proprio Massimo Galli: "Nessun dato scientifico sostiene la immediata necessità e la sicurezza del vaccino nel loro caso. Nei guariti non va quindi praticato almeno fino a che non ne sapremo di più. Per rendere le cose comode e non porci il problema di

¹⁴ V. Risk Management Plan Comirnaty, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf; v. Risk Management Plan COVID-19 Vaccine Moderna, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf

¹⁵ Non esiste una definizione uniformemente accettata di VAED o VAERD. I termini correlati utilizzati di frequente includono "malattia potenziata mediata dal vaccino (VMED)", "malattia respiratoria potenziata (ERD)", "potenziamento dell'infezione indotta dal vaccino", "potenziamento della malattia", "potenziamento delle difese immunitarie" e "potenziamento degli anticorpi dipendenti (ADE)".

Ciò potrebbe rendere problematica la comparabilità dei dati tra gli studi o dei dati raccolti attraverso i sistemi di sorveglianza se non viene utilizzata una definizione coerente dei casi. vedi https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/10/JVAC-S-20-02520_mzd.pdf

¹⁶ *Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?*

<https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20249>

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04368728>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04470427>

¹⁸ vedi domanda-risposta AIFA n.18 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1279946/FAQ-Vaccinazione_anti_COVID-19_con_vaccino_Pfizer.pdf/ea9099cd-c71c-d443-e447-6da60137da37)

"Chi ha già avuto un'infezione da Covid-19, confermata, deve o può vaccinarsi?"

capire chi si sta vaccinando, (se è già stato infettato oppure no), facciamo dei disastri”, rileva il Fatto Quotidiano lo scorso gennaio ¹⁹.

Ma a distanza di pochi mesi le indicazioni di AIFA sono sostanzialmente cambiate ²⁰:

“Chi ha già avuto un’infezione da COVID-19, confermata con test molecolare, può vaccinarsi? Le persone che hanno avuto un’infezione da SARS-CoV-2 confermata da test molecolare (o antigenico di terza generazione), sia con sintomi sia senza sintomi, riceveranno un’unica dose di vaccino somministrata dopo almeno 3 mesi, ma non oltre 6 mesi dall’infezione. Al contrario, riceveranno le due dosi, se si tratta di persone immunocompromesse o che seguono una terapia immunosoppressiva. Si sottolinea l’inutilità di test sierologici o molecolari prima e dopo la vaccinazione.”

Sono state colmate le carenze conoscitive sull'argomento?

Dopo il primo anno della pandemia di SARS-CoV-2, possiamo constatare che milioni di persone sono state contagiate e non si riscontra un’epidemia di reinfezioni. Questa osservazione non può che suggerire che l’infezione da SARS-CoV-2 conferisce una robusta immunità.

Nel bilanciamento individuale di rischi/benefici, si deve tener conto che un problema particolare riguarda il rischio di iper-immunizzazione e/o reazioni allergiche che potrebbe correre un individuo già immune se fosse rivaccinato; a ciò si aggiunge il fatto che un recente studio ²¹ ha mostrato come una precedente infezione da SARS-CoV-2 sia associata a un aumento dell’8% del rischio di effetti collaterali dopo la prima dose del vaccino. È stato osservato un significativo aumento di febbre, dispnea (difficoltà respiratoria), sindrome simil-influenzale, astenia, dolori locali e “altro”; inoltre nei pazienti con precedente infezione, questi sintomi si sono manifestati in maniera più grave.

Il riscontro più importante è stato però il fatto che la pregressa infezione si è mostrata associata al rischio di sviluppare reazioni avverse gravi che hanno richiesto l’ospedalizzazione.

Gli autori concludono sottolineando come questo studio per la prima volta mostri una significativa associazione tra precedente infezione da Covid-19 e aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse post vaccinali.

3 Rischi collegati alla potenziale tossicità dei vaccini

Per quanto riguarda la potenziale tossicità sono da segnalare due meccanismi immunopatologici principali:

- Il peccato antigenico originale (original antigenic sin) ²²;

¹⁹ <https://www.ilfattoquotidiano.it/2021/01/18/covid-vaccinare-dopo-gli-altri-chi-e-stato-gia-malato-il-nodo-della-durata-degli-anticorpi-sarebbe-saggio-no-troppo-rischioso/6067851>

²⁰ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1297852/domande_risposte_vaccini_COVID.pdf

²¹ Mathioudakis A.G., Ghrew M., Ustianowski A., Ahmad S., Borrow R., Papavasileiou L.P., Petrakis D. and Bakerly N.D. Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey, *Life* 2021, 11, 249

²² *Original Antigenic Sin Response to RNA Viruses and Antiviral Immunity*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086450/>

Inter-Pathogen Peptide Sharing and the Original Antigenic Sin: Solving a Paradox

<https://benthamopen.com/ABSTRACT/TOIJ-8-16>

Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652881/>

- la soppressione legata all'epitopo (linked-epitope suppression)²³;

Questo meccanismo si può riassumere in maniera molto essenziale così:

Quando il vaccinato si infetta con un mutante del virus selvatico diverso rispetto all'antigene vaccinale, il suo sistema immunitario adattativo risponde in maniera non specifica e debole, perché programmato per rispondere in maniera efficace solo all'antigene vaccinale. Ciò comporta che il virus continua a replicarsi nel vaccinato portando ad un'infezione cronica con il rischio di sviluppare uno stato infiammatorio-autoimmune a lungo termine e recidive dell'infezione in forma atipica e resistente ai trattamenti farmacologici, oppure può innescare un'eccessiva reazione infiammatoria (tempesta di citochine) con conseguenze particolarmente pericolose per il vaccinato.

3.1 Il peccato antigenico originale

Negli anni '40, Francis e colleghi osservarono che quando venivano somministrati vaccini contro l'influenza A a bambini e adulti più anziani, la risposta anticorpale non corrispondeva all'antigene influenzale vaccinale. Piuttosto, sembrava dipendere dall'età dei destinatari, ogni gruppo rispondeva con anticorpi che reagivano meglio con il sottotipo di virus che avevano sperimentato per primi nella loro vita. In pratica, le persone vaccinate contro un ceppo influenzale avevano prodotto anticorpi con un titolo più elevato contro un diverso ceppo influenzale che era stata la loro prima esperienza dell'influenza durante l'infanzia, anche se quel ceppo era assente nel vaccino. Il fenomeno è stato chiamato "peccato antigenico originale" ed è anche noto come effetto Hoskins. Numerosi studi suggeriscono che la presenza di sequenze peptidiche simili tra i due virus (vaccinali e della reinfezione) portano all'attivazione delle cellule della memoria ma con una risposta mirata agli antigeni della risposta primaria, con conseguente fallimento vaccinale²⁴.

Il meccanismo del "peccato antigenico originale" si verifica quando il corpo viene nuovamente esposto a un patogeno leggermente evoluto o diverso.

In questo caso, a causa della precedente esposizione al primo antigene, i linfociti della memoria non rispondono alla variante dell'antigene stesso, ma interpretano e rispondono al secondo antigene come se fosse l'antigene originale. Quando il secondo antigene è sufficientemente diverso dall'antigene originale, la risposta del sistema immunitario al secondo antigene è meno precisa, e di conseguenza meno efficace per eliminare il patogeno. Nella situazione più estrema, il riconoscimento dell'agente patogeno da parte del sistema immunitario può essere compromesso al punto da portare ad una completa evasione dell'agente patogeno dalla risposta immunitaria, con conseguenze mortali.

Original antigenic sin: A comprehensive review, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479213/>

Original Antigenic Sin: How Original? How Sinful?

<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2020/01/18/cshperspect.a038786.abstract>

What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Inducing and Recalling Vaccine-Specific Immunity

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289058/>

²³ *The 112-Year Odyssey of Pertussis and Pertussis Vaccines-Mistakes Made and Implications for the Future*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793754/>

Antibody Response Patterns to Bordetella pertussis Antigens in Vaccinated (Primed) and Unvaccinated (Unprimed) Young Children with Pertussis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863370/>

²⁴ *Peptide cross-reactivity: the original sin of vaccines* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652881/>

Inter-Pathogen Peptide Sharing and the Original Antigenic Sin: Solving a Paradox

<https://benthamopen.com/ABSTRACT/TOIJ-8-16>

Fisiopatologia delle infezioni http://amsacta.unibo.it/3437/18/17_fisiopatologia_delle_infezioni_II_ed_ebook.pdf

3.2 Soppressione legata all'epitopo

Il meccanismo della soppressione legata all'epitopo è sostanzialmente diverso come concetto da quello del peccato antigenico originale, in quanto ipotizza che il sistema immunitario sia inibito/soppresso nella risposta all'agente infettivo dagli antigeni originali presenti nel vaccino e quindi non potrebbe essere utilizzato come termine equivalente. In realtà, come si vede nel caso della tossina tetanica ACT il sistema immunitario rimane perfettamente funzionante ma viene "programmato" a rispondere permanentemente agli antigeni originali, quelli presenti nel vaccino; pertanto, si tratta di un reale danno da vaccino e una formulazione diversa di vaccino non permette di superarlo.

È sostanziale a questo punto portare ad esempio il caso della pertosse.

La pertosse è causata principalmente dal coccobacillo Gram-negativo *Bordetella pertussis*, ed è una grave malattia respiratoria che può essere pericolosa per la vita, specialmente nei bambini piccoli. Recentemente ha avuto un ritorno spettacolare in paesi ad alta copertura vaccinale, come gli Stati Uniti, l'Australia e molti paesi europei. Sebbene una tendenza verso una maggiore incidenza della pertosse fosse già visibile prima del passaggio dai vaccini a cellule intere a quelli acellulari, è stato proprio con l'introduzione dei vaccini acellulari che il numero di casi ha raggiunto livelli record.

La tossina della pertosse (PT) e la tossina dell'adenilato ciclastasi (ACT) sono due importanti fattori di virulenza della *Bordetella pertussis*; in particolare la tossina ACT si forma quando il batterio si lega all'epitelio bronchiale in vivo e quindi difficilmente può essere ottenuta da linee cellulari in quantità sufficienti per produrre un antigene vaccinale ²⁵.

Durante lo sviluppo dei vaccini acellulari della pertosse (aP), la PT è stata scelta come antigene principale. La sua preparazione ha richiesto la detossificazione per la quale erano disponibili due opzioni negli anni '80: la detossificazione chimica con formaldeide dopo la sua produzione o la modificazione genetica dei ceppi di *Bordetella pertussis* che producono la PT detossificata geneticamente. I vaccini aP attualmente autorizzati includono la PT detossificata chimicamente che comporta la denaturazione delle proteine e quindi potenziali alterazioni della struttura tridimensionale.

Uno studio che ha utilizzato anticorpi monoclonali competitivi ha dimostrato che questo processo di denaturazione genera epitopi distinti da quelli presenti sulla PT originaria, pertanto, l'attivazione della risposta immunitaria da parte del primo vaccino seguito da richiami ripetuti con la PT detossificata chimicamente probabilmente genera cellule effettrici e di memoria B che sono sempre più specifiche per il vaccino e sempre meno competenti a legarsi alla PT nativa strutturalmente distinta.

Le differenze tra antigeni naturali e vaccini possono anche derivare da un cambiamento nel fenotipo dei ceppi di pertosse (cioè dalla comparsa di nuovi mutanti resistenti), tuttavia, la mancanza di espressione della pertactina (PRN) non ha influenzato l'efficacia del vaccino.

Ne segue quindi che la denaturazione chimica della PT (peccato "chimico" originale), che riduce ulteriormente la già modesta immunogenicità del vaccino, è principalmente responsabile della ulteriore perdita della risposta immunitaria ai richiami vaccinali.

²⁵ *Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of Bordetella pertussis and cell biology tools*
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20210554/>

L'immunità creata da un vaccino acellulare è priva di anticorpi diretti contro l'ACT perchè non è presente tra gli antigeni detossificati (i tre tossoidi della pertosse normalmente presenti nei vaccini in commercio sono: Tossoido pertossico (PT), Emoagglutinina filamentosa (FHA), Pertactina (PRN)) e l'immunità dal vecchio vaccino a cellule intere ha mostrato livelli di anticorpi ACT trascurabili rispetto a quelli prodotti in seguito ad un'infezione naturale.

Quindi, quando una persona vaccinata contrae di nuovo la pertosse non esiste una difesa pregressa contro l'ACT che impedisca ai batteri di infettare le cellule. Dopo un vaccino in cui non è presente l'ACT, il sistema immunitario non è più in grado di rispondere alla tossina in futuro, perché rimane "programmato" nei confronti del primo contatto avvenuto con il contenuto del vaccino e non con i batteri infettivi.

In un challenge test in vivo sugli animali si è visto che in seguito alla reinfezione, chi aveva contratto già la malattia e aveva prodotto anticorpi protettivi non veniva colonizzato dai batteri, chi non l'aveva mai contratta impiegava circa 30 giorni per eliminarli, chi invece era stato vaccinato con vaccino acellulare li eliminava completamente dopo 35 giorni.

Ciò significa che chi era stato vaccinato, pur non presentando i sintomi della malattia infettiva, o presentandoli in forma atipica, era in grado di infettare i suoi contatti come chi sviluppava la malattia per la prima volta.

Ne segue che la ricomparsa della pertosse in popolazioni altamente vaccinate in particolare con il vaccino aP, non è imputabile ad una scarsa efficacia del vaccino ma ad una programmazione errata del sistema immunitario causata dal vaccino stesso, e tantomeno è dovuto alla presenza tra la popolazione di persone mai vaccinate immunizzate naturalmente alla malattia ²⁶.

3.3 Il potenziamento dipendente dall'anticorpo

Il secondo meccanismo di tossicità è il potenziamento dipendente dall'anticorpo, in corso di studio per il coronavirus SARS-Cov-2 ²⁷, ma studiato in maniera più approfondita anche per il SARS-Cov-1 ²⁸, la MERS ²⁹, la

²⁶ *Malattie, vaccini e la storia dimenticata (dissolving illusions). Epidemie, contagi, infezioni. Cos'è cambiato davvero in Occidente negli ultimi due secoli:* <https://www.ibs.it/malattie-vaccini-storia-dimenticata-dissolving-ebook-roman-bystryany-suzanne-humphries/e/9788865802052>

Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277828/>

²⁷ *The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19:* <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6>

Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298458/>

Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE):

<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0138/v1>

²⁸ *Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS:*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390007/>

SARS CoV subunit vaccine: antibody-mediated neutralisation and enhancement:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311359/>

Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775467/>

Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092860/>

²⁹ *Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry:*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826992/>

Dengue ³⁰, lo Zika virus ³¹, l'Ebola ³², L'HIV ³³ e l'influenza stagionale ³⁴.

Il meccanismo del potenziamento dipendente dall'anticorpo è piuttosto complesso, ma si può riassumere in questo modo: quando un soggetto che possiede un livello anticorpale sub-ottimale (in seguito ad un'infezione primaria o a vaccinazione) viene a contatto con un virus simile e si infetta, il suo sistema immunitario favorisce l'infezione e le complicazioni fatali della malattia.

In altre parole, una parte dei vaccinati sono predisposti dalla vaccinazione proprio a manifestare le complicazioni gravi e fatali della malattia dalla quale si vogliono proteggere.

Ironia della sorte, la conseguenza del potenziamento dipendente dall'anticorpo è che la risposta del sistema immunitario peggiora in realtà i sintomi clinici e aumenta il rischio delle complicazioni gravi ³⁵.

Come è successo con altri virus, il potenziamento della malattia indotta da vaccino è una preoccupazione anche per lo sviluppo di un vaccino contro il SARS-CoV-2 e con gli attuali dati disponibili a supporto della potenziale correlazione tra ADE e anticorpi preesistenti SARS-CoV-2, è indispensabile procedere con ulteriori studi critici per affrontare e comprendere accuratamente questo problema nell'uomo. Sono numerosi i fattori che determinano se un anticorpo neutralizza un virus e protegge l'ospite o provoca ADE e infiammazione acuta.

Questi includono la specificità, la concentrazione, l'affinità e l'isotipo dell'anticorpo. I vaccini virali vettoriali che codificano la proteina SARS-CoV Spike (S) e la proteina del nucleocapside (N) provocano, rispettivamente, IgG anti-S e anti-N nei topi immunizzati in misura simile. Tuttavia, dopo un nuovo challenge, i topi immunizzati con proteina N mostrano una significativa sovra regolazione della secrezione di citochine pro-infiammatorie, aumento dell'infiltrazione polmonare di neutrofili ed eosinofili e patologia polmonare più grave.

Allo stesso modo, gli anticorpi che colpiscono epitopi diversi sulla proteina S possono variare nel loro potenziale di indurre neutralizzazione o ADE. Dati in vitro suggeriscono che per le cellule che esprimono FcR, l'ADE si verifica quando l'anticorpo è presente a bassa concentrazione ma si attenua nell'intervallo ad alta concentrazione.

³⁰ *Antibody-Dependent Enhancement of Severe Disease Is Mediated by Serum Viral Load in Pediatric Dengue Virus Infections*: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/221/11/1846/5814648?redirectedFrom=fulltext>
Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104444/>
Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097492/>

³¹ *Complex Scenario of Homotypic and Heterotypic Zika Virus Immune Enhancement*:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481385/>

³² *Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection by Human Antibodies Isolated from Survivors*:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110637/>

³³ *Could vaccination with AIDSVAX immunogens have resulted in antibody-dependent enhancement of HIV infection in human subjects?*: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483466/>

³⁴ *Antibody-dependent enhancement of influenza disease promoted by increase in hemagglutinin stem flexibility and virus fusion kinetics*: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483466/>

³⁵ *Host Response to the Dengue Virus*: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/host-response-to-the-dengue-virus-22402106/>

Ne segue quindi che è di fondamentale importanza verificare se nel vaccinando o in seguito la vaccinazione sono presenti anticorpi non neutralizzanti in bassa concentrazione perché possono predisporre all'insorgenza dell'ADE e alle sue conseguenze fatali ³⁶.

3.4 Rischi collegati alla mancanza di valutazione dei rischi connessi ai medicinali contenenti ogm o da essi costituiti (deroga delle disposizioni della direttiva ogm)

Va rilevato che superando ogni probabile e non trascurabile impatto sulla salute e sull'ambientale, lo scorso luglio, su proposta della Commissione europea approvata dal Parlamento, il Consiglio Europeo ha emanato un **Regolamento**³⁷ che **deroga** "per il periodo durante il quale la pandemia di Covid-19 è considerata un'emergenza sanitaria pubblica, da alcune **disposizioni della direttiva OGM** per le sperimentazioni cliniche dei farmaci destinati a trattare o prevenire la Covid-19 (e anche per i trattamenti contro la Covid-19) contenenti OGM o da essi costituiti. **La deroga proposta è applicata alle operazioni necessarie nella fase di sperimentazione clinica e nell'uso compassionevole o di emergenza nel contesto della pandemia di Covid-19.**"

3.5 Rischi collegati alla mancanza di studi di farmacologia di sicurezza, genotossicità e cancerogenicità

Nell'Assessment report del vaccino Pfizer-BioNTech e del vaccino Moderna si legge che non sono stati condotti studi di farmacologia di sicurezza poiché non sono considerati necessari secondo le linee guida dell'OMS (OMS, 2005). Ciò nonostante EMA nel 2001 abbia pubblicato una **guida agli studi di farmacologia di sicurezza** ³⁸ rilevando che *"si applica generalmente alle nuove entità chimiche e ai prodotti derivati dalla biotecnologia per uso umano"*.

Riguardo alla genotossicità e cancerogenicità:

- Nel RCP del vaccino Moderna è indicato: *"Sono stati condotti studi di genotossicità in vitro e in vivo con il nuovo componente lipidico SM-102 del vaccino. I risultati suggeriscono che la potenziale genotossicità per gli esseri umani è bassa. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità."*
- Nel RCP del vaccino Pfizer-BioNTech è indicato che *"Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno"* seppur si legga poi: *"Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico."*

³⁶ Determination of antibody concentration as the main parameter in a dengue virus antibody-dependent enhancement assay using FcγR-expressing BHK cells <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900750/>
Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using FcγR-expressing cells <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389741/>
Dengue virus isolation relying on antibody-dependent enhancement mechanism using FcγR-expressing BHK cells and a monoclonal antibody with infection-enhancing capacity <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21824813/>

³⁷ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0245&from=EN>,
<https://www.europarl.europa.eu/news/it/press-room/20200706IPR82731/covid-19-il-parlamento-deve-consentire-uno-sviluppo-piu-rapido-dei-vaccini#:~:text=La%20Commissione%20ha%20proposto%20un,o%20sono%20costituiti%20da%20OGM>

³⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-7-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-step-5_en.pdf

4 Rischi collegati all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA, Conditional Marketing Approval) in un contesto di approvazione in emergenza

I vaccini anti-covid-19 vengono utilizzati in Italia attraverso la procedura di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA, Conditional Marketing Approval)³⁹, concepita per consentire l'autorizzazione all'immissione in commercio il più rapidamente possibile, non appena disponibili dati sufficienti presentati dallo sviluppatore del "vaccino" nel corso delle "revisioni a rotazione"⁴⁰.

Il richiedente potrà presentare dati aggiuntivi anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, contrariamente ad una normale autorizzazione all'immissione in commercio in cui tutti i dati sono presentati prima del rilascio dell'autorizzazione.

Una volta ottenuta l'autorizzazione, il vaccino può essere commercializzato ovunque nell'UE.

Il CMA (Conditional Marketing Approval) è valido per un anno, su base rinnovabile.

L'Autorizzazione è subordinata alla presentazione, entro un periodo di tempo definito e a determinate scadenze, di ulteriori dati a supporto e consolidamento delle evidenze di efficacia e sicurezza (Specific Obligations - SOs), derivanti sia da studi ancora in corso al momento dell'autorizzazione per acquisire i risultati finali anche su nuovi endpoint, sia dando avvio a nuovi studi.

Va rilevato che **vaccini basati su tecnologia mRNA, fino a oggi, NON sono mai stati oggetto di licenza da parte delle Autorità regolatorie e pertanto NON sono mai stati testati in condizioni reali e su vasta scala.**

Gli USA, invece, hanno optato per un'autorizzazione all'uso d'emergenza (EUA)⁴¹ che consente l'uso temporaneo del vaccino, che rimane tuttavia privo di licenza, ossia non approvato e non immesso in commercio, contrariamente a quanto previsto da un'autorizzazione all'immissione in commercio (condizionata).

*"In una situazione di autorizzazione d'emergenza (EUA) per l'utilizzo di un vaccino, per quanto sia possibile date le circostanze, la FDA deve garantire che **i destinatari di tale vaccino (autorizzato per l'uso in emergenza) siano accuratamente informati** del fatto che il farmaco è soggetto a questo tipo di autorizzazione, dei benefici e dei rischi noti e potenziali, **della misura in cui tali benefici e rischi sono sconosciuti**, del fatto che **sia possibile accettare o rifiutare il vaccino, e di qualsiasi alternativa disponibile al prodotto.**"*

³⁹ Il richiedente potrà presentare dati aggiuntivi anche dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, contrariamente ad una normale autorizzazione all'immissione in commercio in cui tutti i dati sono presentati prima del rilascio dell'autorizzazione.

Il CMA (Conditional Marketing Approval) è valido per un anno, su base rinnovabile. L'Autorizzazione è subordinata alla presentazione, entro un periodo di tempo definito e a determinate scadenze, di ulteriori dati a supporto e consolidamento delle evidenze di efficacia e sicurezza (Specific Obligations - SOS), derivanti sia da studi ancora in corso al momento dell'autorizzazione per acquisire i risultati finali anche su nuovi endpoint, sia dando avvio a nuovi studi. La licenza può essere **convertita** in standard marketing authorization successivamente alla presentazione dei dati richiesti.

⁴⁰ Le "revisioni a rotazione" consentono a EMA di valutare i dati non appena disponibili, invece di attendere la conclusione di tutte le sperimentazioni. Attraverso le revisioni a rotazione EMA valuta i dati mentre lo sviluppo è ancora in corso e prima che lo sviluppatore del vaccino presenti una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio.

⁴¹ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>

Il Financial Times ⁴² è venuto a conoscenza di un promemoria diffuso ai membri da Vaccines Europe, una divisione della Federazione Europea delle Industrie e delle Associazioni Farmaceutiche (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA ⁴³) e ne riporta uno stralcio:

"La velocità e la portata dello sviluppo e del lancio impediscono di produrre la stessa quantità di evidenze fondamentali che normalmente sarebbero disponibili attraverso studi clinici estesi nel tempo e attraverso l'esperienza degli operatori sanitari".

Nel documento si afferma che **ciò crea rischi "inevitabili" e che va sostenuto un "sistema di indennizzo totalmente privo di responsabilità e di contraddittorio oltre all'esenzione da responsabilità civile"** ⁴⁴.

Le industrie hanno operato una pressione enorme sulle agenzie e sui governi affinché i tempi per l'autorizzazione fossero il più possibile accelerati e per avere facilitazioni per la produzione di vaccini su larga scala ⁴⁵, però sappiamo bene che la produzione fatta secondo le buone pratiche di fabbricazione (GMP) implicano ingenti costi per le materie prime di alta qualità, per i controlli qualità sul prodotto ... e più dosi si producono e più è difficile garantire la qualità di un prodotto farmaceutico.

Come è possibile garantire, lavorando a tale velocità di ricerca clinica e produzione, prima di tutto la qualità del vaccino (requisito base per poter essere messo in commercio) e poi la sicurezza e l'efficacia (requisiti base per poter essere somministrati su tutta la popolazione) - fasi che richiedono tempi molto lunghi e protocolli molto rigorosi di studio - laddove tutto il mondo scientifico e clinico non è riuscito a definire un vaccino efficace per l'HIV e per tantissime altre infezioni come la Dengue, il citomegalovirus, o la malaria?

4.1 Specific Obligation

Le seguenti Specific Obligations riportate nell'Assesment report del vaccino Pfizer-BioNTech sono state ottemperate e con quali risultati?

Nel contesto dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il richiedente deve adempiere ai seguenti obblighi specifici (OS):

- SO1: per completare la **caratterizzazione della sostanza attiva e del prodotto finito**, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire dati aggiuntivi. Scadenza: luglio 2021. Rapporti intermedi: marzo 2021.
- SO2: al fine di garantire una **qualità costante del prodotto**, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe fornire ulteriori informazioni per **migliorare la strategia di**

⁴² <https://www.ft.com/content/12f7da5b-92c8-4050-bcea-e726b75eef4d>

⁴³ "EFPIA è il principale gruppo di lobby di Big Pharma in Europa, che gode di un ampio accesso e influenza sul processo decisionale dell'UE, alimentato dalla sua spesa di lobby fino a 5,5 milioni di euro nel 2020, che coinvolge 25 lobbisti (una spesa maggiore rispetto ai 4,6 milioni di euro del 2019). (...)

Alla riunione del dicembre 2020, l'EFPIA ha elencato un gran numero di aziende coinvolte nella ricerca e nello sviluppo, con "1100 potenziali trattamenti e vaccini", e ha sostenuto che tutto è in buone mani private."

v. <https://corporateeurope.org/en/2021/04/big-pharma-lobbys-self-serving-claims-block-global-access-vaccines>

⁴⁴ L'europarlamentare Stefania Zambelli lo scorso novembre ha presentato una Interrogazione con richiesta di risposta scritta alla Commissione (https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-9-2020-006302_IT.pdf) rilevando che i contratti conclusi con le case farmaceutiche sono stati secretati dalla Commissione Europea e non se ne conosce l'entità economica, né si conoscono i prezzi dei vaccini, le tempistiche stimate per la produzione e distribuzione e le clausole di responsabilità applicate, né tantomeno l'identità dei negozianti, chiedendo il motivo di tale segretezza.

⁴⁵ 7 COVID-19: Coronavirus Vaccine Makers Ask Government's Help to Make Millions of Doses by September 20

<https://www.techtimes.com/articles/248972/20200420/covid-19-update-coronavirus-vaccine-makers-asks-governments-help-to-make-millions-of-doses-by-september.htm>

controllo, comprese la sostanza attiva e le specifiche del prodotto finito. Scadenza: luglio 2021. Rapporti intermedi: marzo 2021.

- SO3: al fine di **confermare la coerenza del processo di fabbricazione del prodotto finito**, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe fornire ulteriori dati di convalida. Data di scadenza: marzo 2021.
- SO4: al fine di **confermare il profilo di purezza e garantire un controllo di qualità completo e la coerenza da lotto a lotto durante tutto il ciclo di vita del prodotto finito**, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire **ulteriori informazioni sul processo sintetico e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0315**. Scadenza: luglio 2021, rapporti intermedi: gennaio 2021, aprile 2021.
- SO5: al fine di confermare il profilo di purezza e garantire un controllo di qualità completo e la coerenza da lotto a lotto durante tutto il ciclo di vita del prodotto finito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire **ulteriori informazioni sul processo sintetico e sulla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0159**. Scadenza: luglio 2021, rapporti intermedi: gennaio 2021, aprile 2021.

Per quanto riguarda SO1, sono richiesti i seguenti dati per completare le informazioni sulla sostanza attiva e sulla caratterizzazione del prodotto finito.

- a. Devono essere forniti dati aggiuntivi per caratterizzare ulteriormente le **specie di mRNA troncato e modificato presenti nel prodotto finito**. I dati dovrebbero riguardare i lotti utilizzati negli studi clinici (per i quali i dati di caratterizzazione potrebbero essere disponibili prima) e i lotti PPQ. Questi dati dovrebbero riguardare i risultati dell'accoppiamento ionico RP-HPLC che affronta i livelli di 5'cap e la presenza della coda di poli (A). Questi dati dovrebbero affrontare ulteriormente il potenziale di traduzione in proteine/peptidi S1S2 troncati o altre proteine/peptidi. **Devono essere forniti dati rilevanti sulla caratterizzazione di proteine/peptidi per le specie predominanti. Deve essere valutata qualsiasi omologia tra proteine tradotte (diverse dalla proteina spike prevista) e proteine umane che possono, a causa del mimetismo molecolare, causare potenzialmente un processo autoimmune**. Scadenza: luglio 2021. Rapporti intermedi: marzo 2021 e su base mensile.
- b. **L'analisi del picco principale del test di integrità dell'RNA che rappresenta l'RNA a lunghezza intera**, dovrebbe essere intrapresa anche affrontando i livelli di 5'cap e la presenza della coda di poli (A). Scadenza: luglio 2021. Rapporto intermedio: marzo 2021
- c. Devono essere forniti dati aggiuntivi per la sostanza attiva per confermare l'identità delle bande Western Blot (WB) osservate ottenute dal test di espressione in vitro. Si presume che l'eterogeneità delle proteine, che si traduce in bande larghe sul WB e incertezze sul peso molecolare intatto teorico della proteina spike, sia dovuta alla glicosilazione. Pertanto, **per confermare ulteriormente le identità delle proteine**, deve essere eseguita la deglicosilazione enzimatica delle proteine espresse seguita dall'analisi del WB. Dovrebbe essere dimostrata la correlazione con i pesi molecolari calcolati della proteina S1S2 intatta. Scadenza: luglio 2021. Rapporto intermedio: marzo 2021

Per quanto riguarda l'SO2, è necessario fornire i seguenti dati al fine di garantire una strategia di controllo globale, comprese le specifiche della sostanza attiva e del prodotto finito:

- a. **I limiti di accettazione delle specifiche del principio attivo e del prodotto finito devono essere rivalutati e rivisti**, se del caso, man mano che ulteriori dati diventano disponibili dalle sperimentazioni cliniche in corso e in linea con la capacità del processo di fabbricazione e i dati di stabilità del prodotto. Devono essere forniti dati completi comprendenti analisi dei lotti di un numero adeguato di lotti commerciali nonché analisi dei lotti che sono stati utilizzati nelle sperimentazioni cliniche (in corso). Scadenza: luglio 2021, rapporti intermedi marzo 2021 e su base mensile.

- b. **La lunghezza della coda del poli (A) è considerata un attributo critico, che dovrebbe essere controllato su ogni lotto, anche se finora sono stati ottenuti risultati comparabili.** Dovrebbe essere introdotta una specifica della sostanza attiva per controllare la lunghezza del poli (A). Dovrebbe essere sviluppato un metodo adeguato e dovrebbero essere stabiliti criteri di accettazione appropriati.
Scadenza: luglio 2021,
Rapporti intermedi: marzo 2021
- c. **La percentuale della coda di poli (A) è considerata un attributo critico, permangono incertezze sull'idoneità del metodo.** Devono essere forniti dati aggiuntivi a sostegno dell'idoneità del metodo utilizzato per la % poly (A) tail oppure è necessario sviluppare e introdurre un saggio alternativo adatto. La coda% poli (A) deve essere caratterizzata in seguito a qualsiasi futura modifica del processo del principio attivo.
Scadenza: luglio 2021,
Rapporti intermedi, marzo 2021
- d. Poiché l'integrità e la polidispersione dell'mRNA sono CQA (Critical Quality Attribute) per l'efficacia del medicinale, **i criteri di accettazione del prodotto finito per questi parametri dovrebbero essere rivisti man mano che ulteriori dati diventano disponibili da studi clinici in corso e in linea con la capacità del processo di produzione.**
Scadenza: luglio 2021,
Rapporti intermedi: marzo 2021.
- e. Dovrebbero essere forniti dati aggiuntivi per supportare l'idoneità del metodo utilizzato per la determinazione della potenza o dovrebbe essere sviluppato e introdotto un saggio alternativo adatto a questo scopo. Quindi **i criteri di accettazione della potenza del prodotto finito dovrebbero essere rivisti** di conseguenza.
Scadenza: luglio 2021,
Rapporti intermedi: marzo 2021
- f. **Le impurità legate ai lipidi dovrebbero essere ulteriormente valutate.** Una strategia di controllo appropriata dovrebbe essere introdotta, adeguatamente giustificata e fornita per la valutazione durante il secondo trimestre del 2021.
Data di scadenza: luglio 2021,
Rapporti intermedi (contenuto LMS in lotti commerciali FP, risultati delle indagini): marzo 2021 e su base mensile.

Per quanto riguarda l'SO3, è necessario fornire i seguenti dati al fine di garantire la coerenza da lotto a lotto e per completare le informazioni sulla convalida del processo di fabbricazione del prodotto finito.

- a. I lotti di PPQ di prodotti finiti su scala commerciale saranno fabbricati presso l'impianto commerciale Pfizer Puurs, in Belgio. Il richiedente deve fornire la relazione di sintesi sulle attività di convalida del processo su scala commerciale completate. Data di scadenza: marzo 2021.
- b. Il richiedente deve eseguire test sui futuri lotti di convalida del processo del prodotto finito secondo il protocollo di test di comparabilità esteso e i risultati dovrebbero essere forniti per la valutazione. Data di scadenza: marzo 2021.

Per quanto riguarda l'SO4, è necessario fornire i dati relativi al processo sintetico e alla strategia di controllo per l'eccipiente ALC-0315 al fine di migliorare la strategia di controllo delle impurità, assicurare un controllo di qualità completo e la coerenza da lotto a lotto per tutto il ciclo di vita del prodotto finito Prodotto.

- a. **Deve essere fornita una descrizione dettagliata della sintesi chimica di ALC-0315** (ad es. informazioni sui reagenti e sulle condizioni di processo). Data di scadenza: gennaio 2021
- b. **Le differenze nel processo di produzione tra due fornitori dovrebbero essere descritte e il possibile impatto sul profilo di impurità dovrebbe essere discusso** entro luglio 2021. Rapporto intermedio: gennaio 2021

- c. **Dovrebbero essere fornite informazioni e giustificazione del controllo di qualità delle materie prime** (ad esempio, percorso sintetico generale, fornitore e specifiche) **e solventi**. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: gennaio 2021
- d. Dovrebbero essere fornite informazioni e giustificazioni sulle fasi critiche e sugli intermedi (comprese le specifiche). Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: gennaio 2021
- e. **Le impurità specificate dovrebbero essere ulteriormente valutate e dovrebbero essere inclusi limiti di specifica appropriati per le singole impurità quando sono disponibili più dati**. I criteri di accettazione per le impurità specificate e non specificate dovrebbero essere aggiunti alla specifica per ALC-0315 e dovrebbero anche essere valutati durante gli studi di stabilità. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021
- f. **Il limite di specifica per le impurità totali dovrebbe essere rivalutato man mano che più dati sui lotti diventano disponibili e rivisti**, come appropriato. Data di scadenza: luglio 2021
- g. Il limite delle specifiche per il dosaggio dovrebbe essere rafforzato sulla base dei dati del lotto forniti per migliorare la strategia di controllo della qualità del prodotto finito. Data di scadenza: luglio 2021
- h. **Devono essere forniti rapporti dettagliati di convalida del metodo per analisi, impurità e solventi residui per ALC-0315**. Data di scadenza: luglio 2021
- i. **Devono essere forniti i risultati degli studi di stabilità** in conformità con le linee guida ICH. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021
- j. **Per quanto riguarda l'SO5**, è necessario fornire i seguenti dati relativi al processo sintetico e alla strategia di controllo per ALC-0159 al fine di migliorare la strategia di controllo delle impurità, assicurare un controllo completo e la coerenza da lotto a lotto per tutto il ciclo di vita del prodotto attivo.
- k. **Deve essere fornita una descrizione dettagliata della sintesi chimica di ALC-0159** (ad es. informazioni sui reagenti e sulle condizioni di processo). Data di scadenza: gennaio 2021
- l. **Devono essere fornite informazioni e controllo di qualità dei materiali di partenza** (ad esempio, percorso sintetico generale, fornitore e specifiche) **e solventi**. Criteri di accettazione pertinenti per il peso molecolare e la polidispersione dovrebbero essere inclusi nella specifica per il materiale di partenza carbossi-MPEG. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: gennaio 2021
- m. **Dovrebbero essere fornite informazioni e giustificazione delle fasi critiche e dei prodotti intermedi** (comprese le specifiche). Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: gennaio 2021
- n. **Il limite delle specifiche per il dosaggio dovrebbe essere rafforzato** sulla base dei dati del lotto al fine di fornire un controllo di qualità più rigoroso del prodotto finito. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021
- o. **Le impurità specificate dovrebbero essere ulteriormente valutate e dovrebbero essere inclusi limiti di specifica appropriati per le singole impurità quando sono disponibili più dati**. I criteri di accettazione per le impurità specificate e non specificate dovrebbero essere aggiunti alla specifica per ALC-0159 e dovrebbero essere valutati anche durante gli studi di stabilità. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021
- p. **Il limite di specifica per le impurezze totali dovrebbe essere rivalutato** man mano che sono disponibili più dati sui lotti e rivisti, se del caso. Data di scadenza: luglio 2021
- q. **I criteri di accettazione per il tetraidrofurano dovrebbero essere aggiunti alla specifica per ALC-0159**, salvo diversa giustificazione, poiché è incluso come solvente nella fase 2 della sintesi. Data di scadenza: gennaio 2021

- r. **Devono essere forniti rapporti dettagliati di convalida del metodo per analisi, impurità e solventi residui per ALC-0159.** Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021
- s. **Devono essere forniti i risultati degli studi di stabilità** in conformità con le linee guida ICH. Scadenza: luglio 2021, rapporto intermedio: aprile 2021

Peter Doshi lo scorso 18 maggio sul BMJ rileva: *“Mentre centinaia di milioni di persone in tutto il mondo si vaccinano, può sembrare un gioco di parole sottolineare il fatto che **nessuno dei vaccini COVID-19 in uso è effettivamente “approvato”**”*⁴⁶.

Scrive L’ISS nel suo Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2021, *“Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19”*, versione del 18 febbraio⁴⁷: *“Un limite delle sperimentazioni per lo sviluppo di vaccini anti-COVID-19 consiste **nell’impossibilità di rilevare dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine e nella difficoltà di acquisire informazioni su altri esiti importanti quali forme gravi di malattia, ospedalizzazione, mortalità, efficacia in alcuni sottogruppi** (es. anziani per i quali si ha più difficoltà nell’arruolamento), **se non in un momento successivo all’approvazione.**”*

E aggiunge: *“In un contesto di approvazione in emergenza per un nuovo vaccino anti-COVID-19, possono presentarsi diversi aspetti critici in assenza di un adeguato follow-up: **dati di efficacia poco “robusti”, bassa potenza dello studio per identificare eventi avversi non comuni, mancanza di dati di sicurezza a lungo termine (es. malattie autoimmuni e sindromi neurologiche, intensificazione dell’infezione anticorpo-mediata), non conoscenza della durata della risposta immunitaria (che dovrebbe proteggere dalla malattia)**. A tale proposito si è espressa l’ICMRA che raccomanda che gli studi in corso proseguano i follow-up come inizialmente pianificato nei protocolli (per almeno uno o più anni) e sia mantenuta fin quando possibile la valutazione dei soggetti randomizzati nel gruppo che riceve la vaccinazione e nel rispettivo gruppo di controllo (ICMRA, 2020c).*

(...)

*“Secondo Eyal e Lipstich, in seguito all’approvazione di un vaccino, la decisione di offrire a tutti i partecipanti ad una sperimentazione il vaccino approvato è **incompatibile con la possibilità per lo studio di produrre risultati validi**, che è un requisito fondamentale della ricerca (Eyal et al., 2020a). Una posizione simile è stata espressa dal gruppo di lavoro WHO sulla valutazione dei vaccini anti-COVID-19 (WHO, 2021) secondo cui, nelle condizioni attuali, l’apertura del cieco per i partecipanti che desiderino ottenere un vaccino sperimentale approvato non dovrebbe costituire un obbligo etico per i responsabili delle sperimentazioni, poiché **in seguito alla distribuzione del vaccino i dati osservazionali ottenuti da studi non randomizzati fornirebbero risposte inaffidabili e fuorvianti sulla sicurezza e l’efficacia**. Sulla stessa linea, l’ICMRA ha rilasciato uno Statement on continuation of vaccine trials in cui si raccomanda che gli studi in corso proseguano i follow-up come inizialmente pianificato nei protocolli (per almeno uno o più anni) e venga mantenuta fin quando possibile la valutazione dei soggetti randomizzati nel gruppo che riceve la vaccinazione e nel rispettivo gruppo di controllo (ICMRA, 2020c).*

*Secondo i sostenitori della prosecuzione degli studi controllati con placebo, nella valutazione di benefici e rischi della prosecuzione bisogna distinguere le finalità degli studi sui vaccini, che sono interventi preventivi, dalle finalità degli studi terapeutici. **Mentre in un trial terapeutico i partecipanti nel gruppo placebo, essendo malati e non ricevendo un intervento che li potrebbe curare sono esposti ad un rischio, nello studio di un vaccino i partecipanti al gruppo placebo sono soggetti sani che non ricevono un intervento protettivo nei confronti di una possibile infezione, e dunque sono esposti ad un rischio solo eventuale, e comunque ipotetico come il contagio in cui può incorrere qualunque altro soggetto, anche non partecipante ad una sperimentazione vaccinale. Inoltre, nel caso di SARS-CoV-2, i partecipanti allo studio per un vaccino hanno***

⁴⁶ BMJ 2021; 373 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1244> (Published 18 May 2021)

⁴⁷ https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+3_2021.pdf/00fc6054-ded3-5de8-d32f-59bf69d73b02?t=1617348183776

altri strumenti a disposizione per proteggersi, come il lavaggio delle mani, l'uso delle mascherine e il distanziamento sociale”.

4.2 Per questi farmaci l'autorizzazione condizionata potrà essere in futuro convertita in STANDARD MARKETING AUTHORIZATION?

Si legge nell' Assessment report del farmaco Comirnaty di Pfizer-BioNTech⁴⁸:

“È probabile che il richiedente sarà in grado di fornire dati completi. Il Richiedente intende continuare lo studio di Fase 3 in corso con i partecipanti come originariamente assegnato il più a lungo possibile, per ottenere dati a lungo termine e per garantire un seguito sufficiente a sostegno di un'autorizzazione all'immissione in commercio standard. In caso di disponibilità di un qualsiasi vaccino COVID-19.

Lo sponsor farà appello ai partecipanti affinché rimangano nello studio in corso come originariamente randomizzato il più a lungo possibile, idealmente fino a quando un vaccino COVID-19 avrà la piena approvazione regolamentare.

In tutti i casi, si intende seguire i partecipanti fino ai 24 mesi previsti originariamente dopo la vaccinazione, indipendentemente dal fatto che i partecipanti scelgano di passare dal placebo alla vaccinazione attiva.”

È CHIARO CHE LA FUORIUSCITA DEI PARTECIPANTI DALLO STUDIO CARDINE, QUELLO SU CUI SI È BASATA L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA, INFICEREBBE LA POSSIBILITÀ DI COMPLETARE/INTEGRARE GLI STUDI E DI CONFERMARE I BENEFICI DEL VACCINO; INFATTI, “L'OBIETTIVO DELLO STUDIO È QUELLO DI VALUTARE LA SICUREZZA, LA TOLLERABILITÀ, L'IMMUNOGENICITÀ E L'EFFICACIA DEL VACCINO M-RNA COVID-19.”

L'eventuale conferma, in ogni caso, potrebbe arrivare non prima di due anni.

Il titolare della licenza, infatti, dovrà presentare la relazione finale dello studio cardine, soggetta a Obbligo Specifico nel contesto di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, entro dicembre 2023.

Gli studi di fase III di Pfizer e Moderna hanno entrambi una durata di due anni.

Consultando i dati descrittivi dello studio cardine (ossia quello su cui si è basata la CMA) dei rispettivi vaccini anti-covid, Pfizer⁴⁹ e Moderna⁵⁰ nel portale *clinicaltrials.org*, non solo si evince che ai volontari del gruppo placebo è stato offerto il trattamento di profilassi oggetto della sperimentazione ma questa opportunità è contemplata come parte dello studio stesso.

Il BMJ ha chiesto a Moderna, Pfizer e Janssen (Johnson and Johnson) quale proporzione di partecipanti allo studio sono già formalmente fuori dal cieco e quanti originariamente assegnati al placebo hanno ora ricevuto un vaccino. **Pfizer ha rifiutato di rispondere** mentre **Moderna** ha annunciato che *"dal 13 aprile a tutti i partecipanti al placebo è stato offerto il vaccino Moderna COVID-19 e il 98% di questi ha ricevuto il vaccino"*. In altre parole, scrive Doshi, *"la sperimentazione non è più cieca e il gruppo placebo non esiste più."*⁵¹

Dall'elenco degli studi in corso per questi vaccini⁵² (al 20 maggio se ne contano 54 per il vaccino Pfizer-BioNTech e 40 per il vaccino Moderna), inoltre, emerge chiaramente quanto poco si conosca oggi di questi farmaci.

⁴⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁴⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04368728>

⁵⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04470427>

⁵¹ BMJ 2021; 373 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1244> (Published 18 May 2021)

⁵²

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=pfizer&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spo

A titolo di esempio si riportano gli obiettivi di alcuni studi clinici del vaccino Moderna:

- Lo scopo di questo studio è valutare l'infezione da SARS CoV-2, la diffusione virale e la successiva potenziale trasmissione **negli studenti universitari** immunizzati con il vaccino Moderna COVID-19. (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811664?term=Moderna&cond=Covid19&draw=4&rank=1>)
- Obiettivo primario di questo studio monocentrico è quello di esaminare la concentrazione di anticorpi RBD della glicoproteina SARS-CoV-2 Spike nella saliva e nel siero in soggetti sani non vaccinati e non infetti da SARS-CoV-2, convalescenti COVID-19, vaccinati con Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 o AstraZeneca ChAdOx1 nCov-19 AZD1222 e pazienti convalescenti COVID-19 che sono stati successivamente vaccinati. Sarà scoperta una potenziale differenza nelle concentrazioni di immunoglobuline del vaccino Pfizer-BioNTech BNT162b2, del vaccino Moderna mRNA-1273 e del vaccino AstraZeneca ChAdOx1-S. Questa conoscenza dell'immunità della mucosa sarà importante per l'ulteriore progettazione delle strategie sui vaccini. (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04842305?term=Moderna&cond=Covid19&draw=2>)
- Lo studio valuterà il vaccino COVID-19 basato su Moderna RNA **nelle persone con malattie reumatiche**. Questo studio aiuterà a capire quali sono gli effetti collaterali del vaccino in questi pazienti, inclusa la riattivazione significativa della malattia, e qual è la loro capacità di sviluppare anticorpi che possono conferire protezione dalla malattia COVID-19. (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04806113?term=Moderna&cond=Covid19+AND+%22Rheumatic+Diseases%22&draw=2&rank=1>)
- Studio osservazionale allo scopo di valutare l'influenza dei vaccini mRNA sulla riserva ovarica determinata dal cambiamento di AMH prima e tre mesi dopo la vaccinazione. Poiché Israele è il primo paese a vaccinare estesamente la sua popolazione utilizzando il vaccino mRNA contro COVID-19, la valutazione della sua influenza sulla riserva ovarica è essenziale. (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04748172?term=Moderna&cond=Covid19&draw=5&rank=36>)
- Questo studio si propone di affrontare i seguenti tre obiettivi:
 - Valutazione longitudinale dello sviluppo delle risposte CMI in risposta al vaccino SARS-CoV-2 protezione dalla malattia COVID-19,
 - Identificazione dei fattori cellulari e solubili che influenzano la reattività del vaccino,
 - Esaminare la variabilità dei geni immunitari e virali e la loro relazione con le risposte immunitarie indotte dal vaccino (Risposte delle cellule T nasali, Fenotipo dei linfociti T CD4 e CD8 + misurato con tamponi nasali, Risposte sistemiche delle cellule T, Reattività delle citochine ai linfociti T CD4 e CD8 + specifici per SARS-CoV-2 nel sangue, Risposte anticorpali sistemiche e nasali). (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04713163?term=Moderna&cond=Covid19&draw=5&rank=8>)
- Studio randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo di una terza dose di vaccino Moderna rispetto al placebo. I partecipanti saranno reclutati da una coorte osservazionale di **pazienti trapiantati** che hanno ricevuto due dosi di vaccino COVID mRNA- 1273 (Moderna) a 0 e 1 mese. I partecipanti saranno randomizzati 1: 1 per ricevere una terza dose del vaccino mRNA-

[ns=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=Moderna&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&pons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=)

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=Moderna&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&pons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=

1273 o un placebo salino 3 mesi dopo la vaccinazione iniziale.

(titolo anticorpale anti- RBD, percentuale di pazienti che raggiungono un anti- RBD > = 100 U / mL in ciascun braccio) (vedi

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04885907?term=Moderna&cond=Covid19&draw=5&rank=2>)

- Questo studio mira a raccogliere le esperienze dei pazienti, le scelte e gli effetti collaterali associati al vaccino COVID-19 dopo l'intervento chirurgico per il **cancro al seno**. Il gonfiore dei linfonodi è un effetto collaterale noto e comune di entrambi i vaccini Moderna e Pfizer COVID-19. Questa è la normale reazione del corpo al vaccino. **È preoccupante che il gonfiore dei linfonodi dopo il vaccino imiti quello trovato nel cancro al seno che si è diffuso ai linfonodi.** Questo effetto collaterale causerà di conseguenza preoccupazione e ansia nei pazienti. Per le pazienti che hanno avuto la rimozione dei linfonodi (dissezione dei linfonodi ascellari o biopsia del linfonodo sentinella) e sono a rischio di linfedema, i ricercatori sono preoccupati che il gonfiore dei linfonodi possa caricare il sistema linfatico e favorire il linfedema in quelle a rischio o peggiorarlo in quelle con BCRL. La paura del linfedema è alta in questa popolazione e i ricercatori hanno bisogno di capire meglio quale rischio apporta, se c'è, il gonfiore linfonodale dopo il vaccino COVID-19 al rischio BCRL. (vedi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872738?term=Moderna&cond=Covid19&draw=3>)

5 Le contraddizioni intrinseche al d.l. n. 44/2021

Il legislatore, con un atto avente forza di legge, il D.L. n. 44/2021, pubblicato ed entrato in vigore data 1° aprile 2021, convertito successivamente in Legge 28 maggio 2021, n.76, ha introdotto l'obbligo vaccinale per gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario, con questa motivazione:

*“In considerazione della situazione di emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2, fino alla completa attuazione del piano di cui all’articolo 1, comma 457, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, e comunque non oltre il 31 dicembre 2021, al fine di tutelare la salute pubblica e mantenere adeguate condizioni di sicurezza nell’erogazione delle prestazioni di cura e assistenza, gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario che svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie, sociosanitarie e socio-assistenziali, pubbliche e private, nelle farmacie, parafarmacie e negli studi professionali **sono obbligati a sottoporsi a vaccinazione gratuita per la prevenzione dell’infezione da SARS-CoV-2.** La vaccinazione costituisce requisito essenziale per l’esercizio della professione e per lo svolgimento delle prestazioni lavorative rese dai soggetti obbligati. La vaccinazione è somministrata nel rispetto delle indicazioni fornite dalle regioni, dalle province autonome e dalle altre autorità sanitarie competenti, in conformità alle previsioni contenute nel piano.”*

Dal testo della norma, si evince che la *ratio* è la tutela della salute pubblica e della sicurezza nell'erogazione delle prestazioni di cura ed assistenza.

Ciò si otterrebbe somministrando al personale sanitario un farmaco in grado di **prevenire l'infezione da SARS-CoV-2.**

È, altresì, implicito che questi farmaci di profilassi debbano possedere requisiti tali da risultare **sicuri ed efficaci in quanto vanno somministrati a soggetti non infetti e, nella maggioranza dei casi, sani.**

L'interpretazione della legge deve essere aderente il più possibile al testo letterale, così come costantemente ribadito dalla giurisprudenza di legittimità, v. tra le tante, le sentenze di:

- Cassazione civile, sezioni Unite, sentenza 4.2.2020, n. 2505;
- Consiglio di Stato, sezione quarta, sentenza del 9.11.2019, n. 7667;

- Tribunale Trieste, sezione prima, sentenza del 6.5.2019;
- Tribunale di Taranto, sezione seconda, sentenza del 25.07.2019;
- Corte d'Appello Roma, sezione seconda, sentenza del 19.06.2019;
- Cassazione civile, sezione quinta, sentenza del 23.07.2019;
- Tribunale di Milano, sezione prima, sentenza del 6.6.2019;
- Cassazione civile, sezioni unite, sentenza del 22.03.2019, n. 8230.

Perché si possa ottemperare all'obbligo previsto occorre che esista effettivamente un procedimento medico efficace nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 nel personale sanitario per evitare che esso, nelle proprie attività di contatto con i pazienti, rischi di essere veicolo di contagio del virus.

Si noti che “infezione” non significa né è sinonimo di “malattia”, e che **non è richiesto dal legislatore che il metodo previsto (“vaccinazione”) protegga gli operatori sanitari dalle conseguenze della “infezione”, ossia dalla malattia, ma è richiesto che prevenga l’infezione stessa e il contagio ad altri.**

SEMPLICEMENTE E PERENTORIAMENTE SI RICHIEDE CHE IL PERSONALE INTERESSATO DAL PROVVEDIMENTO **NON SI POSSA “INFETTARE”**.

E se non si previene l'infezione, chiaramente non si previene nemmeno la trasmissione del virus. Il Dizionario di Medicina Treccani 2010 definisce infezione come un,

“processo caratterizzato da penetrazione e moltiplicazione, nei tessuti viventi, di microrganismi patogeni”.

Nel Foglio Illustrativo di Comirnaty⁵³ si legge: **“Comirnaty è un vaccino utilizzato per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2.”**

Nel RCP⁵⁴, inoltre, si può leggere: **“Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l’antigene delle proteine spike (S), che POSSONO CONTRIBUIRE A PROTEGGERE CONTRO COVID-19.”**

Similarmente, nel Foglio Illustrativo del vaccino Moderna⁵⁵ si legge:

“COVID-19 Vaccine Moderna è un vaccino usato per prevenire COVID-19, malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2.”

Nel RCP⁵⁶, inoltre, si può leggere:

“La proteina spike del SARS-CoV-2, espressa e legata alla membrana, viene quindi riconosciuta dalle cellule immunitarie come antigene estraneo. Ciò induce una risposta sia delle cellule T che delle cellule B che generano anticorpi neutralizzanti, i quali possono contribuire alla protezione contro COVID-19.”

Nel documento AIFA **“Domande e risposte sui vaccini COVID-19”** del 15 marzo 2021⁵⁷ al punto 2 e 4 di pag. 16 ed al punto 6 e 7 di pag. 17 si legge che:

⁵³ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_6110_5_file.pdf

⁵⁴ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1279946/RCP_COMIRNATY_XBB.pdf

⁵⁵ <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000064953>

⁵⁶ <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000064953>

⁵⁷ “AIFA: Domande e risposte sui vaccini COVID-19 del 15 marzo 2021”

- a. *"non è ancora nota la durata della protezione fornita dai vaccini perché il periodo di osservazione è stato necessariamente di pochi mesi"*.
- b. *"le persone vaccinate possono comunque trasmettere l'infezione"*
- c. *"i vaccini proteggono sole le persone vaccinate"*.

Il punto 11 della pag. 7 di tale documento tratta invece delle varianti in circolazione dicendo che: *"sono in corso valutazioni sugli effetti che queste possono avere sulla pandemia e sull'efficacia della vaccinazione"*

Nel documento AIFA del 28 aprile 2021⁵⁸, vengono ribaditi questi concetti rilevando che la protezione fornita dai vaccini *"non è definita con certezza ... ma la conoscenza su altri coronavirus suggerisce una protezione che dovrebbe durare almeno 9-12 mesi"* (punto 3 pag. 2) ... questo documento conferma inoltre che *"... studi sono in corso per capire se le persone vaccinate possono trasmettere il virus ad altre persone"* (punto 4, pag. 2).

Infine, nel documento, AIFA conferma che ci *"possono essere delle mutazioni del virus"* e che *"l'efficacia della protezione può essere più bassa"* (punto 6 pag. 2)

Le stesse informazioni sono rilevabili nel Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021⁵⁹, Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti-COVID-19, Versione del 13 marzo 2021, a cura del Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni, in collaborazione con il Ministero della Salute, AIFA e INAIL:

*"Al momento sono tre i vaccini approvati dalla European Medicines Agency (EMA) e autorizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel nostro Paese. Tutti e tre i vaccini sono indicati per l'immunizzazione attiva **per la prevenzione della malattia COVID-19 sintomatica** ..."*

*"**Gli studi clinici condotti finora hanno permesso di dimostrare l'efficacia dei vaccini nella prevenzione delle forme clinicamente manifeste di COVID-19, anche se la protezione, come per molti altri vaccini, non è del 100%. Inoltre, non è ancora noto quanto i vaccini proteggano le persone vaccinate anche dall'acquisizione dell'infezione. È possibile, infatti, che la vaccinazione non protegga altrettanto bene nei confronti della malattia asintomatica (infezione) e che, quindi, i soggetti vaccinati possano ancora acquisire SARS-CoV-2, non presentare sintomi e trasmettere l'infezione ad altri soggetti. Ciononostante, è noto che la capacità di trasmissione da parte di soggetti asintomatici è inferiore rispetto a quella di soggetti con sintomi, in particolare se di tipo respiratorio.**"*

Riguardo alle varianti in circolazione: *"**Al momento ci sono dati piuttosto frammentari sulla capacità neutralizzante nei confronti delle VOC di sieri ottenuti dopo vaccinazione con i preparati al momento autorizzati.**"*

A fronte di ciò – e considerando la gravità delle conseguenze per chi non potrà ottemperare all'obbligo di legge imposto con una decretazione d'urgenza e in mancanza di dibattito - **ci si aspetterebbe UNA CHIARA EVIDENZA SCIENTIFICA DELLA CIRCOSTANZA CHE I SOGGETTI VACCINATI NON SIANO CAPACI DI TRASMETTERE L'INFEZIONE** e quindi siano in grado di proteggere i pazienti e soprattutto quelli definibili appartenere a "categorie fragili" non vaccinati e almeno per un lasso di tempo ragionevole.

Su quest'ultimo punto, invece, si legge nel RCP di entrambi i farmaci che,

⁵⁸ "AIFA: Domande e risposte sui vaccini COVID-19 del 28 aprile 2021"

⁵⁹ https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+4_2021d.pdf/5ece92de-7793-5f04-4edb-26762a55b47b?t=1615996998754

“LA DURATA DELLA PROTEZIONE OFFERTA DAL VACCINO NON È NOTA ED È ANCORA IN FASE DI DETERMINAZIONE TRAMITE STUDI CLINICI IN CORSO”.

Al riguardo, è la stessa Agenzia Italiana del Farmaco che comunica in modo ufficiale sul proprio sito web, nelle sezioni dedicate alle risposte alle domande più frequenti che non vi sono al momento evidenze scientifiche in grado di dimostrare che questi farmaci possano impedire la trasmissione dell'infezione⁶⁰:

Meccanismi d'azione e protezione dei vaccini Pfizer e Moderna

...

4. LE PERSONE VACCINATE POSSO TRASMETTERE COMUNQUE L'INFEZIONE AD ALTRE PERSONE?

Gli studi clinici condotti finora hanno permesso di valutare l'efficacia dei vaccini mRNA sulle forme clinicamente manifeste di COVID-19, ma è necessario più tempo per ottenere dati significativi per dimostrare se i vaccinati si possono infettare in modo asintomatico e contagiare altre persone. Sebbene sia plausibile che la vaccinazione protegga dall'infezione, i vaccinati e le persone che sono in contatto con loro devono continuare ad adottare le misure di protezione anti COVID-19.

...

6. I VACCINI PROTEGGONO SOLO LA PERSONA VACCINATA O ANCHE I SUOI FAMILIARI?

I vaccini proteggono la singola persona, ma se siamo in tanti a vaccinarci, potremmo ridurre in parte la circolazione del virus e quindi proteggere anche tutte le persone che non si possono vaccinare: la vaccinazione si fa per proteggere sé stessi, ma anche la comunità in cui viviamo.

IN ALTRI TERMINI, VIENE IMPOSTA UNA VACCINAZIONE OBBLIGATORIA SULLA BASE DI UNA “PLAUSIBILE” INCAPACITÀ DI TRASMISSIONE DEL VIRUS DA PARTE DEI SOGGETTI VACCINATI.

Ma, attenzione, sebbene sia “plausibile” tale incapacità di trasmissione del virus, chi entra in contatto con la persona vaccinata deve comunque adottare le misure di protezione: prescrizione, quest'ultima, che rende evidente come sia altrettanto “plausibile” che essi siano comunque portatori di possibili contagi.

Non solo, quindi, manca l'evidenza scientifica della mancata trasmissione del virus da parte dei vaccinati: essa neppure è ritenuta “probabile”, ma solo “plausibile” (ossia possibile, come molti fatti che, poi, in effetti, non si verificano) nella stessa misura in cui sia “plausibile” che siano comunque contagiosi.

In quale tipo di ordinamento è ammissibile una disposizione normativa che impone un trattamento sanitario per il fatto che è “plausibile” trarne dei benefici per l'interesse pubblico? E peraltro attraverso la somministrazione di un farmaco dichiaratamente ancora in fase di studi?

La stessa ECDC nel documento del 21 aprile “*Interim guidance on the benefits of full vaccination against COVID-19 for transmission and implications for non-pharmaceutical interventions*”⁶¹ afferma che

“Il rischio di sviluppare la malattia grave da COVID-19 per un individuo non vaccinato che è stato in contatto con una persona completamente vaccinata esposta all'infezione da

⁶⁰ <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-mrna>

⁶¹ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-guidance-benefits-full-vaccination-against-covid-19-transmission>

SARS-CoV-2 è da molto basso a basso negli adulti più giovani e negli adulti di mezza età senza fattori di rischio per la COVID-19 grave

(è noto che per questi soggetti il rischio di sviluppare la malattia grave e l'esito fatale è già molto basso di per sé, tanto è vero che il tasso di mortalità generale per questi soggetti risulta essere addirittura inferiore alla media degli ultimi 5 anni), e ***moderato negli adulti più anziani o nelle persone con fattori di rischio sottostanti*** (evidenza limitata disponibile finora), ovvero nelle "categorie fragili" che il decreto-legge vorrebbe tutelare.

5.1 Conclusioni

È probabile che il farmaco proteggesse chi vi era assoggettato dalla malattia Covid-19 sintomatica, ma NON preservava lo stato di salute degli altri.

È probabile che il farmaco abbia potuto incidere negativamente sullo stato di salute di colui che vi era assoggettato, e NON SOLO per quelle sole conseguenze, che, per la loro temporaneità e scarsa entità, appaiano normali di ogni intervento sanitario e, pertanto, tollerabili.

Tanto è vero che in nessun altro paese occidentale è stata contemplata l'obbligatorietà della somministrazione di questi farmaci in sperimentazione.

L'ampio margine di incertezza sull'efficacia, e soprattutto sul rischio, connessi alla somministrazione di questi "vaccini", dipendeva anche dal carattere innovativo delle tecnologie utilizzate per la loro produzione.

Alla luce di tutti i rilievi sopra esposti e in particolare considerando il carattere sperimentale dei cosiddetti "vaccini" anti Covid-19 in relazione al principio-guida di precauzione, appare evidente come l'obbligo vaccinale introdotto tramite decretazione d'urgenza collideva – oltre che con le fonti sovraordinate e coi principi fondamentali dell'ordinamento – con irrinunciabili motivi di coscienza, tali da non ammettere di essere elusi o misconosciuti dall'istituzione e tali da essere in grado di fondare, per la loro rilevanza oggettiva, un interesse giuridicamente tutelato in capo a chiunque intendesse farsene portatore al fine di evitare di sottoporsi alla somministrazione del farmaco o (eventualmente) di inocularlo a terzi.

Le ragioni, di ordine morale o filosofico, che legittimavano il diritto di sottrarsi al comando normativo appaiono invero inconfutabili.

Se infatti l'obiezione prevista per la sperimentazione sugli animali fa leva sulla esigenza morale di non contribuire a ridurre questi a meri strumenti materiali, a maggior ragione tale esigenza vale per l'uomo, chiamato a mantenere in ogni caso la propria dignità di essere superiore moralmente razionale.

Ridurre un qualunque essere umano ad oggetto di sperimentazione, travalicando la sua volontà libera, attuale e informata, significa reificarlo e segnare in tal modo un salto di qualità incommensurabile anche a fronte dell'uso delle cavie animali; tale da profanare quella bandiera della dignità umana che sventola da decenni in tutte le carte, interne e sovranazionali, dei diritti inalienabili.

6 Sul Consenso Informato

6.1 Le norme internazionali

Lo strumento del consenso informato un elemento essenziale di civiltà giuridica e medica

Il primato della persona sull'interesse della società è un fondamento dell'etica della ricerca riconosciuto, ad esempio dalla Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association (art. 8) e dalla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina del Consiglio d'Europa (art. 3).

Tra i testi veri e propri di Hard Law spicca la Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina (cosiddetta Convenzione di Oviedo) del 1997 (CoE, 1997) alla quale anche l'Italia ha aderito sebbene risulti ancora da depositare lo strumento di ratifica approvato dal Parlamento sin dal 2001.

Tra i testi che, pur nascendo nell'ambito delle Nazioni Unite, possono essere considerati di Soft Law, si evidenziano le due Dichiarazioni adottate dall'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization): Dichiarazione sul Genoma Umano e i Diritti dell'Uomo (UNESCO, 1997) e Dichiarazione su Bioetica e Diritti Umani (UNESCO, 2005).

Vi sono poi fonti regolatorie maturate in sede scientifica e medica a partire dal cosiddetto Codice di Norimberga (NMT, 1946), che costituisce il precedente storico della Dichiarazione di Helsinki (WMA, 1964).

Tale Dichiarazione della World Medical Association (WMA, Associazione Medica Mondiale), redatta per la prima volta ad Helsinki nel 1964 e successivamente sottoposta a varie revisioni e aggiornamenti fino all'ultima versione, approvata nel 2013 a Fortaleza, è il testo di riferimento etico-scientifico per la sperimentazione su esseri umani.

A tali documenti si affiancano numerosi testi di diversa classificazione e valore regolatorio, come il noto "Belmont Report" (Belmont Report, 1979), di origine accademica ma di riconosciuto prestigio nel dibattito bioetico internazionale, e soprattutto le "International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans", elaborate dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 2019) in collaborazione con l'OMS.

Vi sono principi ricorrenti in questi testi fra i quali: il già citato **primato del bene della persona sugli interessi della scienza e della società, la libertà di ricerca scientifica, la protezione della persona nella sua dignità e integrità, la massimizzazione di benefici e la minimizzazione di rischi, il rispetto per l'autonomia e il consenso informato, la protezione della privacy e della riservatezza dei dati personali, il rifiuto di ogni forma di discriminazione, la non-commercializzazione del corpo umano e delle sue parti, la protezione dell'integrità delle generazioni future, la revisione indipendente.**

Particolarmente rilevante è **l'espressione di disponibilità dell'individuo a partecipare allo studio che deve essere LIBERA e VONTARIA.**

In Italia gli stessi principi trovano un riconoscimento giuridico di altissimo rango nelle disposizioni della Costituzione repubblicana, tra le quali possiamo specificamente richiamare: la libertà personale del volontario e del paziente (deducibile dal tenore generale degli art. 2 e art. 13 Cost.), l'uguaglianza e pari dignità di ogni essere umano (art. 3 Cost.), il diritto alla salute (art. 32 Cost.) che tutela espressamente la salute come "fondamentale diritto dell'individuo" e l'"interesse della collettività" non può spingersi oltre certi limiti nell'interferire con il diritto del singolo alla propria salute, la libertà della scienza (art. 33 Cost.).

Non ultimo, va evidenziato **che in data 27 gennaio 2021 l'Assemblea Permanente del Consiglio d'Europa ha votato la risoluzione 2361** ⁶² di cui si riportano i seguenti punti:

- “7.1.2. assicurare che gli enti regolatori incaricati di valutare e autorizzare i vaccini contro il Covid-19 siano indipendenti e protetti da pressioni politiche;
- 7.1.3. assicurare che siano rispettati gli standard minimi di sicurezza, efficacia e qualità dei vaccini;
- 7.1.4. implementare sistemi efficaci per monitorare i vaccini e la loro sicurezza dopo la loro distribuzione alla popolazione generale, anche al fine di monitorare i loro effetti a lungo termine;
- 7.1.5. mettere in atto programmi indipendenti di risarcimento per i vaccini, al fine di garantire la compensazione di danni e lesioni indebite derivanti dalla vaccinazione (...);
- 7.3.1. assicurarsi che i cittadini siano informati che la vaccinazione non è obbligatoria e che nessuno subisca pressioni politiche, sociali o di altro tipo per essere vaccinato se non lo desidera;
- 7.3.2. assicurarsi che nessuno sia discriminato per non essere stato vaccinato, a causa di possibili rischi per la salute o per non voler essere vaccinato;”.

6.2 COMPrensione della “Nota Informativa” allegata al “Modulo di consenso vaccinazione anti Covid-19” e dei documenti pubblici emessi dalle competenti autorità, ovvero le indicazioni contenute nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio

Dalla Circolare del Ministero della Salute prot. N° 12238-25/03/2021-DGPRES, firmando l'apposito modulo, si poteva esprimere il consenso informato attraverso:

- a. la comprensione della “**Nota Informativa**” allegata al “**Modulo di consenso vaccinazione anti-covid-19**” relativa ai vaccini per Sars-Cov2 disponibili e compresi nel piano vaccinale di cui all'articolo 1, comma 457, della legge 30 dicembre 2020, n. 178;
- b. la comunicazione di episodi significativi nella personale storia clinica, di malattie presenti o pregresse, di eventuali terapie recenti o in corso;
- c. la formulazione di domande pertinenti riguardo a possibili correlazioni tra il farmaco e il proprio stato di salute, atte a chiarire ogni possibile dubbio o timore su fattori che possano mettere in pericolo la salute o anche solo peggiorare lo stato di salute e le condizioni di rischio.

Sempre sulla base della Circolare del Ministero della Salute prot. N° 12238-25/03/2021-DGPRES e alle dichiarazioni rese a mezzo stampa dal Presidente della FNOMCEO, dott. Anelli,

“le agenzie regolatorie dei farmaci, tra le quali EMA e AIFA, demandano la somministrazione dei vaccini alla prescrizione del medico. In questa fattispecie, la prescrizione è assolta con l'anamnesi, la valutazione clinica, la raccolta del consenso informato”

Sulla base dell'art. 3 del decreto-legge del 1° aprile 2021,

“Per i fatti di cui agli articoli 589 e 590 del codice penale verificatisi a causa della somministrazione di un vaccino per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV -2, effettuata nel corso della campagna vaccinale straordinaria in attuazione del piano di cui all'articolo 1, comma 457, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, la punibilità è esclusa quando l'uso del vaccino è conforme alle indicazioni contenute nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio emesso dalle competenti autorità e alle circolari pubblicate sul sito istituzionale del Ministero della salute relative alle attività di vaccinazione”

62

<https://pace.coe.int/pdf/74f621f624d2bf8b0c7ff4c269f1a8d493c90dce035b1fc030b116275eab9a2/resolution%202361.pdf>

(vedi punto 4 lettera a), se il legislatore istituisce uno scudo penale si deve necessariamente dedurre che il **rischio di incorrere in un reato di tali fattispecie risulta concreto e reale.**

Acquisire la massima conoscenza dei dati e delle informazioni contenute nella relazione pubblica (EPAR) e in tutti i documenti che accompagnano i provvedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna (somministrati allora al personale sanitario) per coloro che sono interessati dall'obbligo vaccinale, assumeva quindi fondamentale importanza ai fini del Consenso Informato non solo al fine di ponderare con massima responsabilità e consapevolezza i rischi di un simile trattamento ma anche al fine di ottenere un adeguato risarcimento e indennizzo in caso di eventuale lesione.

Sulla base del terzo *“Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19”* pubblicato da AIFA ⁶³,

“sono stati, inoltre, segnalati casi fatali collegati alla problematica trombo-embolica, discussa nel focus dedicato disponibile nel presente rapporto. Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete suggeriscono l'assenza di responsabilità del vaccino nella maggior parte di questi, in quanto si tratta spesso di soggetti con patologie intercorrenti o pregresse e in politerapia, con fragilità cliniche, quali: malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, pregressi IMA, scompenso cardiaco, cardiomiopatia), malattie metaboliche (diabete, dislipidemia), malattie oncologiche, malattie autoimmuni, malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer), malattie respiratorie e mediastiniche (BPCO, enfisema), malattie renali, epatiche, pancreatiche, malattie del sistema linfopoietico (piastrinopenia, difetti coagulazione).

Di conseguenza, sia la valutazione della causa di morte che l'attribuzione del nesso di causalità risultano complesse. Per tale motivo, ogni caso viene approfondito con accuratezza, richiedendo sempre al segnalatore di fornire ulteriori informazioni cliniche e diagnostiche in modo tempestivo (anamnesi clinica e farmacologica, cartella clinica, eventuali indagini effettuate e autopsia). Tuttavia, non è sempre possibile reperire questi dettagli e alcune schede di segnalazione riportano spesso lacune importanti che non si riescono a colmare in fase di follow up”.

Si evidenzia che nel terzo Rapporto di farmacovigilanza dei vaccini anti-Covid pubblicato da AIFA **si riferisce di circa 100 decessi avvenuti dopo la vaccinazione**. Va notato che soltanto 1 di questi decessi è stato correlato alla somministrazione del farmaco, mentre per i restanti 99 la mancata correlazione è giustificata con la motivazione che al momento della morte erano presenti patologie *“pregresse”* o *“intercorrenti”*.

Da ciò si deve necessariamente dedurre che:

- a. SE UNA PERSONA CON TALI PATOLOGIE AVESSE SUBITO UN DANNO, NON AVREBBE POTUTO RAGIONEVOLMENTE SOSTENERE CHE LA CAUSA FOSSE RICONDUCIBILE AL VACCINO;
- b. LE PERSONE CHE PRESENTAVANO TALI PATOLOGIE PREGRESSE O INTERCORRENTI PRESENTAVANO NECESSARIAMENTE UN MAGGIORE RISCHIO DI MORIRE RISPETTO A CHI NON LE AVEVA.

6.3 QUESITI FONDAMENTALI

Quesito di base: Il consenso informato (CI) era legalmente valido (in base a coerente giurisprudenza, e anche in base all'ulteriore chiarimento sul tema della Corte di Cassazione, Ordinanza 07/01/2026, n. 316), e tale da rispettare il diritto all'autodeterminazione?

La risposta è **NO** per i seguenti motivi principali.

Motivo N. 1: Il CI perché **traeva di fatto in inganno sui risultati realmente conseguibili**, che **non includevano affatto anche quello di evitare l'infezione da SARS-CoV-2**. Questo però costituiva il fine della legge sull'obbligo, e quanto media e istituzioni hanno indotto la popolazione a credere.

⁶³ <https://www.aifa.gov.it/-/terzo-rapporto-aifa-sulla-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>

In primis, l'obbligo di legge si riferiva a un vaccino che prevenisse l'infezione da SARS-CoV-2, mentre al vaccino non è mai stata legalmente riconosciuta tale funzione, ma solo la funzione di ridurre i sintomi della malattia COVID-19.

Già a dicembre 2021 le prove scientifiche avevano già riconosciuto pubblicamente e da molti mesi che, almeno a partire dalla variante Delta, la vaccinazione non poteva più in alcun modo evitare la trasmissione del virus.

La giurisprudenza è concorde, poi, nello stabilire che il Consenso informato debba prospettare in modo equilibrato anche i risultati conseguibili da parte dell'intervento medico che si è chiamati a sottoscrivere (Corte d'appello di Firenze, sez. IV, 18/05/2022, n. 940) (vedi anche CASSAZIONE CIVILE - Sezione III – sentenza n. 16503 del 5 luglio 2017, <https://storagehub.homnys.net/cmsimage/allegati/allegato2594313.pdf>):

Autorità: Corte d'appello Firenze sez. IV

Data: 18/05/2022

n. 940

Il consenso del paziente a essere sottoposto alla prestazione sanitaria è espressione di un **diritto soggettivo all'autodeterminazione** proprio della persona fisica, che **va tenuto distinto dal diritto alla salute costituzionalmente garantito**, ossia dal diritto alla propria integrità psicofisica.

Al tale diritto corrisponde **l'obbligo del medico o della struttura sanitaria di fornire al paziente informazioni dettagliate**, adempiendo ad un obbligo strumentale a rendere consapevole il paziente della natura dell'intervento medico, della sua portata ed estensione, **dei suoi rischi, dei risultati conseguibili e delle possibili conseguenze negative**.

Motivo N. 2: perché il CI **non riportava l'effettiva entità delle reazioni avverse da sorveglianza attiva, già note dai RCT registrativi di fine 2020**, e poi dal programma v-safe, pubblicate in preprint dai CDC già dall'ottobre 2021.

A questo proposito, gli studi clinici randomizzati controllati (RCT) registrativi dei vaccini a mRNA, tenuti a una corretta sorveglianza attiva, avevano già mostrato un'incidenza elevatissima di reazioni avverse, anche severe, che i media italiani hanno ampiamente taciuto, ma sui quali anche i modelli di consenso informato erano carenti.

Si riportano a titolo di esempio le reazioni avverse riportate nel RCT autorizzativo del vaccino Moderna:

RCT Moderna Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

di cui 10 con
rischio di vita

Table S4. Solicited Adverse Reactions Within 7 Days After Second Vaccination by Grade

Adverse reaction Vaccination 2 n (%)	Overall Safety Set			≥18-<65 years	
	Placebo (N=14566)	mRNA (N=14677)	Total (N=29243)	Placebo (N=10918)	mRNA-1273 (N=10985)
Any solicited AR	8232 (42.8)	13534 (92.2)	19766 (67.6)	4902 (44.9)	1023 (93.1)
Grade 1	4354 (29.9)	4855 (33.1)	9209 (31.5)	339 (3.1)	30.0
Grade 2	1534 (10.5)	5781 (39.4)	7315 (25.0)	12 (0.1)	1.7
Grade 3	341 (2.3)	2884 (19.6)	3225 (11.0)	255 (2.3)	21.4
Grade 4	3 (<0.1)	14 (<0.1)	17 (<0.1)	2 (<0.1)	0.1
Any Local AR	2735 (18.8)	13006 (88.6)	15741 (53.8)	2244 (20.5)	90.3
Grade 1	2581 (17.7)	8778 (59.8)	11359 (38.9)	2135 (19.5)	58.4
Grade 2	82 (0.6)	3208 (21.9)	3290 (11.3)	67 (0.6)	24.8
Grade 3	72 (0.5)	1020 (7.0)	1092 (3.7)	42 (0.4)	7.3
....					
Any Systemic AR	5323 (36.5)	11852 (79.4)	16975 (58.1)	4192 (38.4)	81.9
Grade 1	3526 (24.2)	3723 (25.4)	7249 (24.8)	2734 (25.0)	23.8
Grade 2	1512 (10.4)	5590 (38.1)	7102 (24.3)	1233 (11.2)	40.4
Grade 3	282 (1.9)	2325 (15.8)	2607 (8.9)	223 (2.0)	17.6
Grade 4	3 (<0.1)	14 (<0.1)	17 (<0.1)	2 (<0.1)	0.1

Purtroppo, come si può vedere, l'entità degli effetti avversi severi compariva già anche in tali RCT, benché a medici e popolazione siano state diffuse le conclusioni rassicuranti di abstract e comunicati stampa, senza prendersi la briga di verificare i dati delle reazioni avverse riportate nei *Supplementary materials* nel Web.

L'esempio riportato sono le reazioni rilevate nel RCT del vaccino Moderna su adulti

(https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2035389/suppl_file/nejmoa2035389_appendix.pdf, pag. 26, Table S4 del RCT sul New Engl J Med 30-12-2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2035389).

Il RCT, nella tabella S4 della Supplementary Appendix, riporta entro 7 giorni dalla seconda dose un 19,6% di reazioni avverse di grado 3 (severe, cioè gravi) nei soggetti del braccio con vaccino, di cui 15,6% di reazioni avverse severe sistemiche.

[l'eccesso di reazioni severe totali si riduce al 17,7% se si sottrae l'1,9% di reazioni severe sistemiche registrate nel gruppo placebo. NB: le reazioni avverse gravi locali sono invece per definizione tutte ascrivibili al vaccino, perché non si avrebbe nessuna reazione locale nel gruppo placebo se non si fosse praticata ai partecipanti un'iniezione salina, oltretutto di contenuto ignoto a chi la riceveva, dunque con possibile "effetto nocebo" che si somma a possibili piccoli traumatismi meccanici].

Questo valore medio del 17,7% probabilmente non cambia computando anche le reazioni severe alla 3° dose.

Per quanto riguarda l'Italia, il 12° Rapporto AIFA, riferito all'intero periodo 27/12/2020 - 26/06/2022, riporta un'incidenza media di 18,1 segnalazioni relative a eventi "gravi" ogni 100.000 dosi somministrate, cioè lo 0,0181%, indipendentemente dal vaccino.

È dunque palese un'enorme sottostima di eventi avversi gravi: per chiarezza,

$$\frac{17,7\%}{0,0181\%} = \text{quasi } 980 \text{ volte meno nel 12° rapporto AIFA}$$

rispetto alla proiezione dei riscontri del RCT registrativo di Moderna, a dimostrazione della completa inefficienza del sistema di farmacovigilanza passiva vigente.

Risultati sovrapponibili sono stati riportati nel programma CDC di sorveglianza attiva v-safe (basato su disponibilità volontaria di milioni di soggetti vaccinati negli USA): il confronto con il corrispondente RCT mostra che quanto rilevato in v-safe sembra sufficientemente rappresentativo della popolazione USA.

Ecco i risultati del primo semestre di v-safe, pubblicati sul bollettino dei CDC e/o in Preprint nei mesi di agosto e ottobre 2021, dunque potenzialmente accessibili anche alle autorità e istituzioni sanitarie italiane.

Safety Monitoring of mRNA Vaccines Administered During the Initial 6 Months of the U.S. COVID-19 Vaccination Program: Reports to Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and v-safe

Hannah G. Rosenblum, MD^{1,2}; Julianne M. Gee, MPH¹; Ruiling Liu, PhD¹; Paige L. Marquez, MSPH¹;

V-safe: esempio USA di sorveglianza (quasi) attiva, che l'Italia non fa **October 28, 2021**

Table 6: Reported local and systemic reactions*, and reported health impact following mRNA COVID-19 vaccines reported days 0–7 after vaccination to v-safe, by manufacturer and dose—December 14, 2020 – June 14, 2021

	Both mRNA vaccines		BNT162b2 vaccine		mRNA-1273 vaccine	
	Dose 1 (n=6,775,515)	Dose 2 (n=5,674,420)	Dose 1 (n=3,455,778)	Dose 2 (n=2,920,526)	Dose 1 (n=3,319,737)	Dose 2 (n=2,753,894)
Any injection site reaction	4,644,989 (68.6)	4,068,441 (71.7)	2,212,051 (64.0)	1,908,111 (65.3)	2,432,938 (73.3)	2,160,321 (78.4)
Any systemic reaction	3,573,429 (52.7)	4,018,920 (70.8)	1,771,509 (51.3)	1,931,643 (66.1)	1,801,920 (54.3)	2,087,277 (75.8)
Fatigue	2,295,205 (33.9)	3,158,291 (55.7)	1,127,904 (32.6)	1,475,641 (50.5)	1,167,301 (35.2)	1,682,611 (61.1)
With reported health impact*	808,963 (11.9)	1,821,421 (32.1)	361,834 (10.5)	740,529 (25.4)	447,129 (13.5)	1,080,892 (39.2)
Unable to do normal activity	548,330 (8.1)	1,501,679 (26.5)	290,207 (8.4)	598,591 (20.5)	368,123 (11.1)	903,091 (32.8)
Unable to work	405,709 (6.0)	911,366 (16.1)	135,063 (3.9)	360,411 (12.3)	170,646 (5.1)	550,951 (20.0)
Reported medical care	56,647 (0.8)	53,077 (0.9)	27,358 (0.8)	25,568 (0.9)	29,289 (0.9)	27,509 (1.0)
Telehealth	19,562 (0.3)	19,770 (0.3)	9,318 (0.3)	9,238 (0.3)	10,244 (0.3)	10,532 (0.4)
Clinic	18,671 (0.3)	16,793 (0.3)	9,109 (0.3)	8,487 (0.3)	9,562 (0.3)	8,306 (0.3)
Emergency visit	9,907 (0.1)	8,907 (0.2)	5,087 (0.1)	4,494 (0.2)	4,820 (0.1)	4,413 (0.2)
Hospitalization	1,896 (0.03)	2,053 (0.04)	915 (0.03)	1,001 (0.03)	981 (0.03)	1,052 (0.04)

Proiezione per l'Italia: ~137.000 accessi in Dip. d'Emergenza/PS + ~32.000 ricoveri

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 70 / No. 31

August 6, 2021

COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021

Anne M. Hanse, PhD¹; Julianne Gee, MPH¹; James Baggs, PhD¹; Winston E. Abara, MD¹; Paige Marquez, MSPH¹; Deborah Thompson, MD²; John R. Su, MD, PhD³; Charles Licata, PhD³; Hannah G. Rosenblum, MD¹⁻³; Tanya R. Myers, PhD¹; Tom T. Shimabukuro, MD¹; David K. Shay, MD¹

TABLE 3. Reactions reported by adolescents aged 12–17 years (N = 129,059) who completed at least one v-safe health check-in survey days 0–7 after receiving Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14, 2020–July 16, 2021

Event	% of v-safe enrollees reporting reaction or health impact*			
	Age 16–17 yrs, dose (no.)		Age 12–15 yrs, dose (no.)	
	Dose 1 (66,350)	Dose 2 (41,040)	Dose 1 (62,709)	Dose 2 (38,817)
Any injection site reaction	62.7	64.4	63.9	62.4
Any systemic reaction	55.7	69.9	48.9	63.4
Any health impact	11.0	28.6	10.6	25.4
Unable to perform normal daily activities	9.0	24.7	9.3	23.1
Unable to work or attend school	3.7	11.6	2.4	6.1
Needed medical care	0.5	0.6	0.5	0.8
Telehealth	0.1	0.2	0.1	0.2
Clinic	0.2	0.2	0.2	0.3
Emergency department visit	0.1	0.2	0.1	0.2
Hospitalization	0.02	0.03	0.02	0.04

4

Safety Monitoring of mRNA Vaccines Administered During the Initial 6 Months of the U.S. COVID-19 Vaccination Program: Reports to Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) and v-safe

Posted October 28, 2021.

Hannah G. Rosenblum, Julianne M. Gee, Ruiling Liu, Paige L. Marquez, Bicheng Zhang, Penelope Strid, Winston E. Abara, Michael M. McNeil, Tanya R. Myers, Anne M. Hause, John R. Su, Bethany Baer, David Menschik, Lauri E. Markowitz, Tom T. Shimabukuro, David K. Shay

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265261>[Download PDF](#)[Print/Save Options](#)[Author Declarations](#)[Data/Code](#)

	Both mRNA vaccines		BNT162b2 vaccine		mRNA-1273 vaccine	
	Dose one (n=6,775,515)	Dose two (n=5,674,420)	Dose one (n=3,455,778)	Dose two (n=2,920,550)	Dose one (n=3,319,737)	Dose two (n=2,753,894)
With reported health impacts*	808,963 (11.9%)	1,821,421 (32.1%)	361,834 (10.5%)	740,529 (25.4%)	447,125 (13.5%)	1,065,892 (39.2%)
Unable to do normal activities	658,330 (9.7%)	1,501,679 (26.5%)	290,207 (8.4%)	598,584 (20.5%)	368,123 (11.1%)	903,095 (32.8%)
Unable to work	305,709 (4.5%)	911,366 (16.1%)	135,063 (3.9%)	360,411 (12.3%)	170,646 (5.1%)	550,955 (20.0%)
Reported medical care	56,647 (0.8%)	53,077 (0.9%)	27,358 (0.8%)	25,568 (0.9%)	29,289 (0.9%)	27,509 (1.0%)
Telehealth consultation	19,562 (0.3%)	19,770 (0.3%)	9318 (0.3%)	9238 (0.3%)	10,244 (0.3%)	10,532 (0.4%)
Clinic attendance	18,671 (0.3%)	16,793 (0.3%)	9109 (0.3%)	8487 (0.3%)	9562 (0.3%)	8306 (0.3%)
Emergency room visit	9907 (0.1%)	8907 (0.2%)	5087 (0.1%)	4494 (0.2%)	4820 (0.1%)	4413 (0.2%)
Hospitalisation	1896 (<0.1%)	2053 (<0.1%)	915 (<0.1%)	1001 (<0.1%)	981 (<0.1%)	1052 (<0.1%)

Data are n (%). Includes health check-in surveys made and vaccines administered from Dec 14, 2020, to June 14, 2021. *Reports of local and systemic reactions and reported health impacts are not mutually exclusive.

Table 5: Local and systemic reactions and health impacts following mRNA COVID-19 vaccines reported during days 0-7 after vaccination to v-safe, by manufacturer and dose

3

Tabella 3. Reazioni riferite da adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (N = 129.059) che hanno completato almeno un'indagine v-safe sullo stato di salute relative ai giorni 0-7 dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer BioNTech COVID-19 - Stati Uniti dal 14-12-2020 al 16-07-2021 (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>) – **Proiezioni Italia**

	16-17 anni		12-15 anni		Proiezione sui 1.141.847 ragazzi italiani 16-17 anni	Proiezione sui 2.272.563 bam- bini italiani 12-15 anni	Proiezione sui 3.414.410 italiani da 12 a 17 anni
	1 ^a dose	2 ^a dose	1 ^a dose	2 ^a dose			
impatti sulla salute in %	11,0	28,6	10,6	25,4			
Incapacità di svolgere le normali attività quotidiane	9,0	24,7	9,3	23,1	384.802	736.319	1.121.112
Incapacità di lavorare o frequentare scuola	3,7	11,6	2,4	6,1	174.703	193.168	367.871
Necessità di cure mediche	0,5	0,6	0,5	0,8	12.560	29.543	42.103
Telemedicina	0,1	0,2	0,1	0,2	3.426	6.818	10.244
Ambulatorio	0,2	0,2	0,2	0,3	4.567	11.363	15.930
Visite Pronto Soccorso	0,1	0,2	0,1	0,2	3.426	6.818	10.244
Ricoveri	0,02	0,03	0,02	0,04	571	1.364	1.935

5

Altri studi condotti sulla popolazione pediatrica confermano questa condizione ⁶⁴:

⁶⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37103643/>

Drug Safety (2023) 46:575–585
<https://doi.org/10.1007/s40264-023-01304-5>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Safety of COVID-19 Vaccines Among the Paediatric Population: Analysis of the European Surveillance Systems and Pivotal Clinical Trials

Fariba Ahmadizar¹ · Nicoletta Luxi² · Monika Raethke³ · Sandor Schmikli¹ · Fabio Riefolo⁴ · Putri Widi Saraswati¹ · Camelia Bucsa⁵ · Alhadi Osman¹ · Megan Liddiard⁶ · Francisco Batel Maques⁷ · Giuliana Petrelli⁸ · Simona Sonderlichová⁹ · Nicolas H. Thurin¹⁰ · Felipe Villalobos¹¹ · Gianluca Trifiro⁸ · Miriam Sturkenboom¹ · ilmiovaccinoCOVID19 collaborating group

Accepted: 27 March 2023 / Published online: 27 April 2023
 © The Author(s) 2023

In realtà **'very common'**, **uncommon** è termine ok
 cioè **> di 1:10 !! (>50%!!)** **>1:1000** (3 e 4 % 1^a e 2^a

dose)
 → 3-4.000 x milione

Results The CVM study enrolled 658 first-dose vaccinees (children aged 5–11 years; $n = 250$ and adolescents aged 12–17 years; $n = 408$). Local/systemic solicited ADRs were common, whereas serious ADRs were uncommon. Among Comirnaty first and second dose recipients, 28.8% and 17.1% of children and 54.2% and 52.2% of adolescents experienced at least one ADR, respectively; injection-site pain (29.2% and 20.7%), fatigue (16.1% and 12.8%), and headache (22.1% and 19.3%) were the most frequent local and systemic ADRs. Results were consistent but slightly lower than in pivotal clinical trials. Reporting rates in Eudravigilance were lower by a factor of 1000.

Reporting rates in Eudravigilance were lower by a factor of 1000

Motivo N. 3: perché il CI non riportava le alternative disponibili, già pubblicate nel 2020 e 2021 con RCT favorevoli nella cura della Covid-19, reperibili nella letteratura scientifica indicizzata su PubMed a livello mondiale.

Sul fatto che le alternative effettivamente disponibili debbano esser parte necessaria di un valido consenso informato, la Corte di Cassazione ha tolto ogni dubbio (https://www.simplaweb.it/wp-content/uploads/2024/01/Cassazione_Consenso_GEN-2026_Oscurata.pdf).

Pochi, tuttavia, sembrano consapevoli in Italia che tali alternative, sotto forma di multipli RCT con risultati coerentemente favorevoli, fossero pubblicate nella letteratura mondiale, andando ben oltre al requisito minimo posto dal Consiglio di Stato per una possibile prescrizione di farmaci *off-label* (con indicazione ancora non formalmente recepita dalle linee guida italiane, https://i2.res.24o.it/pdf2010/Editrice/ILSOLE24ORE/QUOTIDIANI_VERTICALI/Online/Oggetti_Embedded/Documenti/2022/02/10/Cds_946_2022.pdf):

<https://www.facebook.com/groups/www.almablog.it/posts/1978781762701951/>

Corte di Cassazione, Ordinanza 07/01/2026, n. 316
- Medici - Consenso informato



La Suprema Corte ha affermato che in tema di responsabilità per attività medico-chirurgica, al fine di permettere al paziente l'espressione di un consenso "informato" al trattamento sanitario, **il medico deve**

fornire informazioni dettagliate in merito alle alternative possibili

e a natura, portata ed estensione dell'intervento, dei suoi **rischi**, dei **risultati** conseguibili e delle **possibili conseguenze negative**, che ben possono essere contenute in un modulo prestampato, la cui **idoneità** tuttavia, ai fini della completezza ed effettività del consenso, **va esclusa ove il contenuto del modulo sia generico.**

Il modulo ha, infatti, solo la finalità di documentazione dell'avvenuta prestazione del consenso da parte del paziente (la sua sottoscrizione determina l'imputazione dell'atto a chi lo sottoscrive) **ma lascia impregiudicato** il profilo funzionale della sua **idoneità a consentire l'esplicazione del diritto all'autodeterminazione sanitaria**, anche perché detta manifestazione di consenso, pur basata sull'alleanza terapeutica cui deve ispirarsi il rapporto medico-paziente, non può essere trattata come un atto che prelude al raggiungimento di un accordo negoziale.

9

Pubblicato il 09/02/2022

N. 00946/2022REG.PROV.COLL.

N. 00411/2022 REG.RIC.



R E P U B B L I C A I T A L I A N A

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Consiglio di Stato

in sede giurisdizionale (Sezione Terza)

ha pronunciato la presente

SENTENZA

14.8. Lo stesso art. 2 del d.l. l. n. 23 del 1998, conv. con mod. in l. n. 94 del 1998, sopra richiamato, **consente al medico l'utilizzo di farmaci off label qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e «purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale».**

14.9. E d'altro canto nemmeno va trascurata l'ulteriore disposizione, prevista dall'art. 2, comma 348, della l. n. 244 del 2007 (legge finanziaria 2008) – v., sul punto, Corte cost., 12 gennaio 2011, n. 8 – secondo **cui l'indicazione terapeutica off-label del farmaco da parte del medico curante non è possibile «qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda».**

10

ad esempio paracetamolo o FANS in caso di febbre o dolori articolari o muscolari») – raccomandano indifferentemente i due farmaci, riferendosi per lo più genericamente ad antipiretici antiinfiammatori, lasciando al medico l'opportunità di scegliere sulla base della valutazione dei singoli casi.

22.3. La descrizione delle esperienze dei singoli medici, tuttavia, ove non esitata nella conduzione di studi clinici idonei, non può rappresentare il presupposto scientifico su cui basare scelte di tipo regolatorio e raccomandazioni per la pratica clinica poiché **solo gli studi clinici randomizzati e controllati consentono di ottenere informazioni attendibili in merito all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci.**

in primo grado dagli odierni appellati, comunque infondato anche nel merito, non ravvisandosi nella circolare, qui contestata, alcun profilo di manifesta irragionevolezza o erroneità, per tutte le ragioni esposte, **ferma rimanendo l'autonomia prescrittiva dei singoli medici di medicina generale,** nei termini che si sono sopra precisati.

17

Ecco alcuni esempi dei suddetti RCT. Tra le molte possibili, si citano tre sostanze, a titolo solo esemplificativo: curcumina, melatonina e iodopovidone, riportando sia risultati di mortalità (senza vincolo di disegno di studio), sia risultati ottenuti in RCT, su vari esiti, in questo caso non solo di mortalità.

I codici colore utilizzati indicano l'anno di pubblicazione: 2020, 2021, 2022, mostrando che non poche pubblicazioni indicizzate erano disponibili anche ai tempi dell'emanazione delle Circolari ministeriali sulla gestione domiciliare, e che una ricerca sistematica di letteratura (non prevista neppure nel Piano di Preparazione Pandemica in attesa di approvazione) avrebbe potuto individuarle.

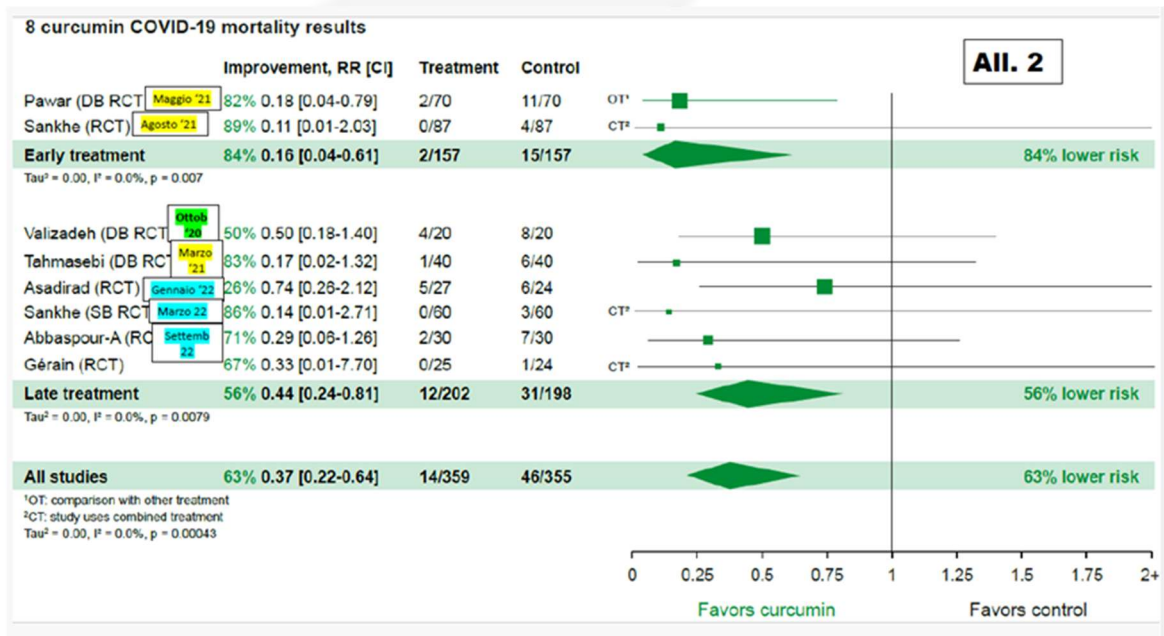


Figure 1: Random effects meta-analysis for all RCTs about curcumin mortality results in COVID-19 [17 and 22-28].

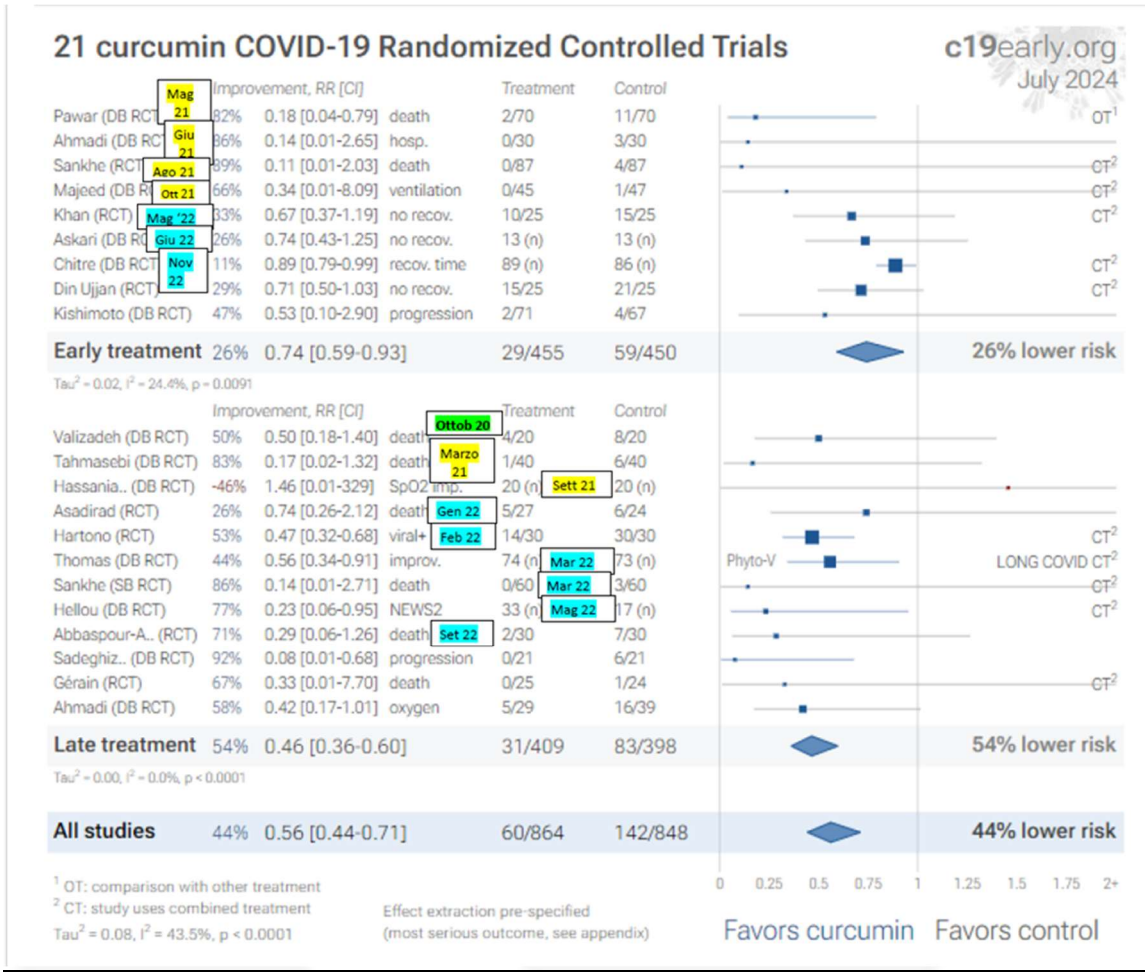


Figure 2: Random effects meta-analysis for all RCTs about curcumin in COVID-19 [17 and 22-40]. This plot shows pooled effects, see the specific outcome analyses for individual outcomes, and the heterogeneity section [21] for discussion. Effect extraction is pre-specified, using the most serious outcome reported. For details of effect extraction see the appendix [21]

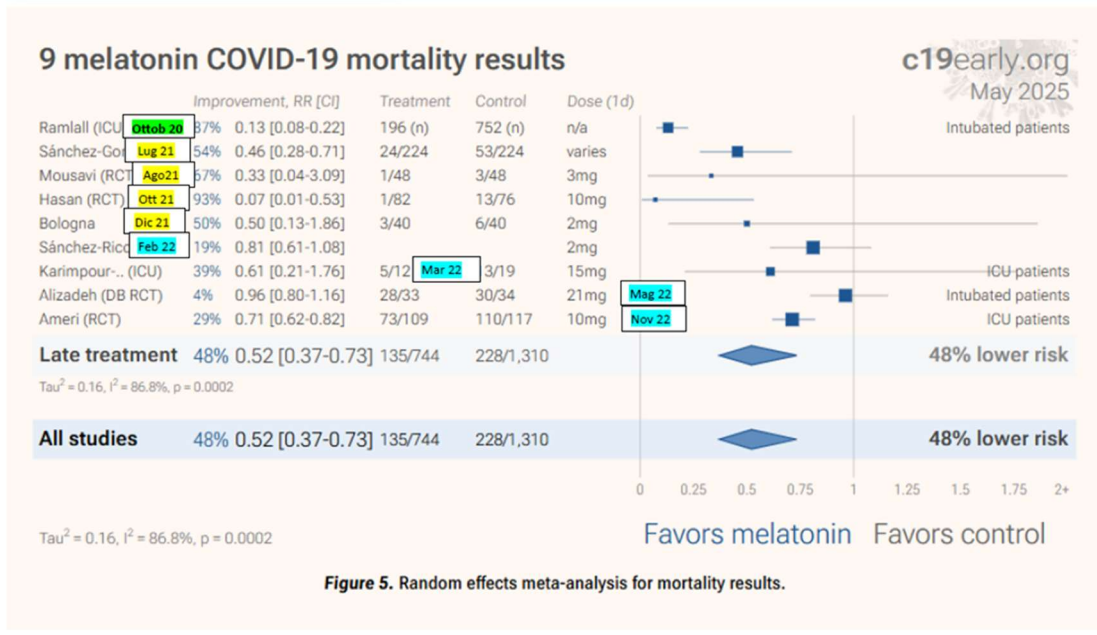


Figure 5. Random effects meta-analysis for mortality results.

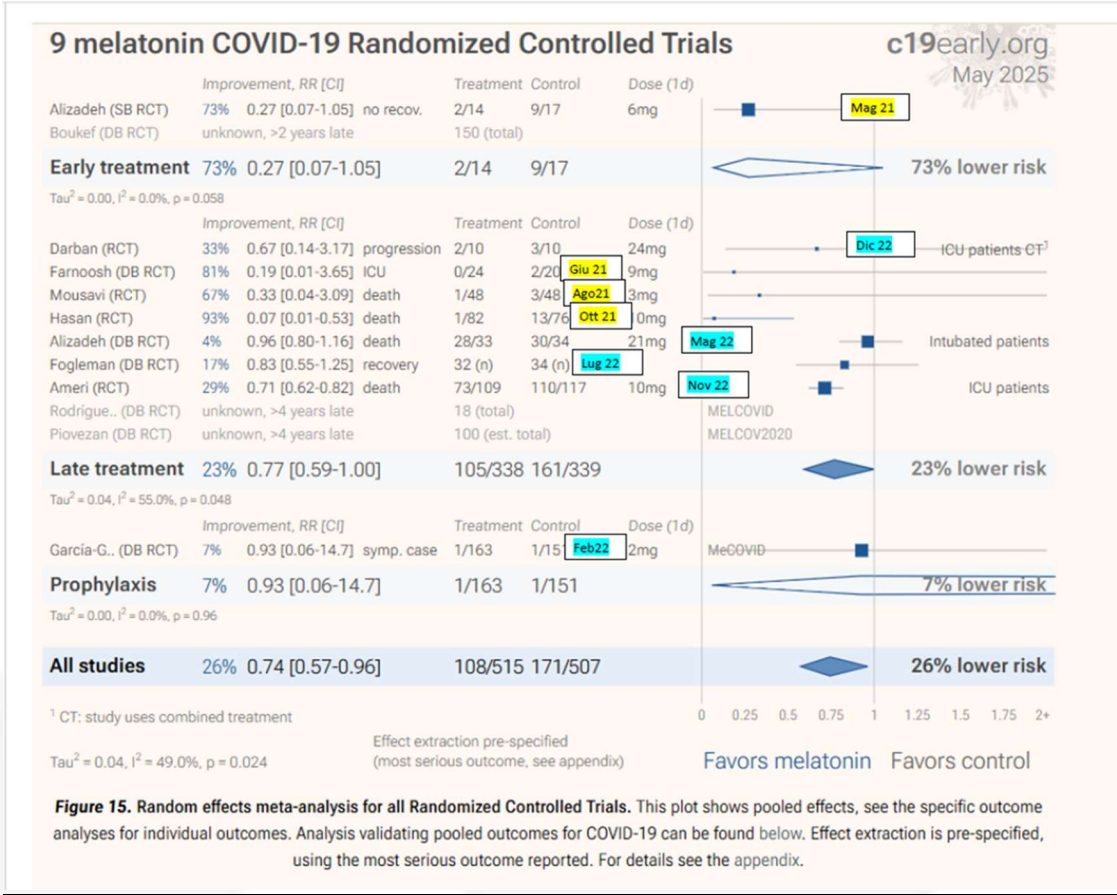


Figure 15. Random effects meta-analysis for all Randomized Controlled Trials. This plot shows pooled effects, see the specific outcome analyses for individual outcomes. Analysis validating pooled outcomes for COVID-19 can be found below. Effect extraction is pre-specified, using the most serious outcome reported. For details see the appendix.

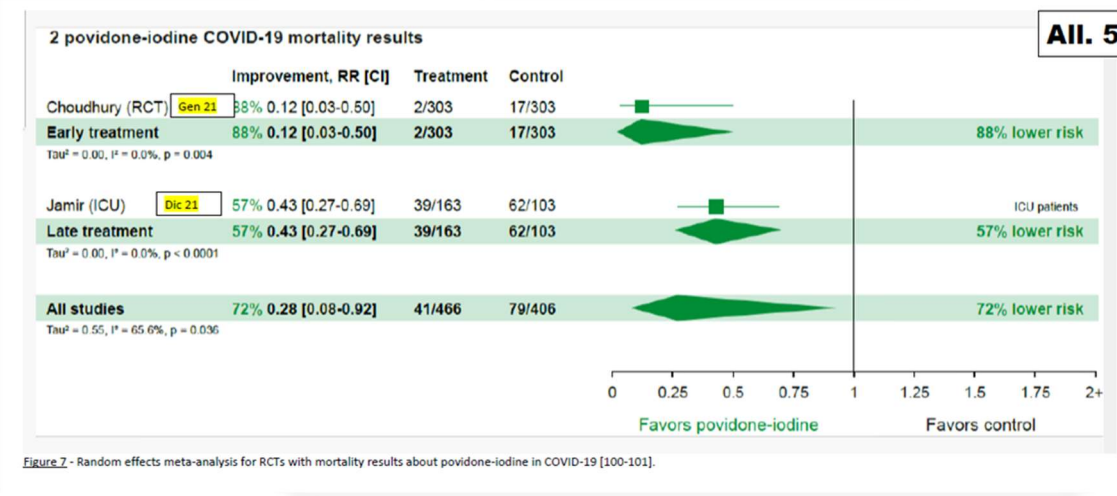
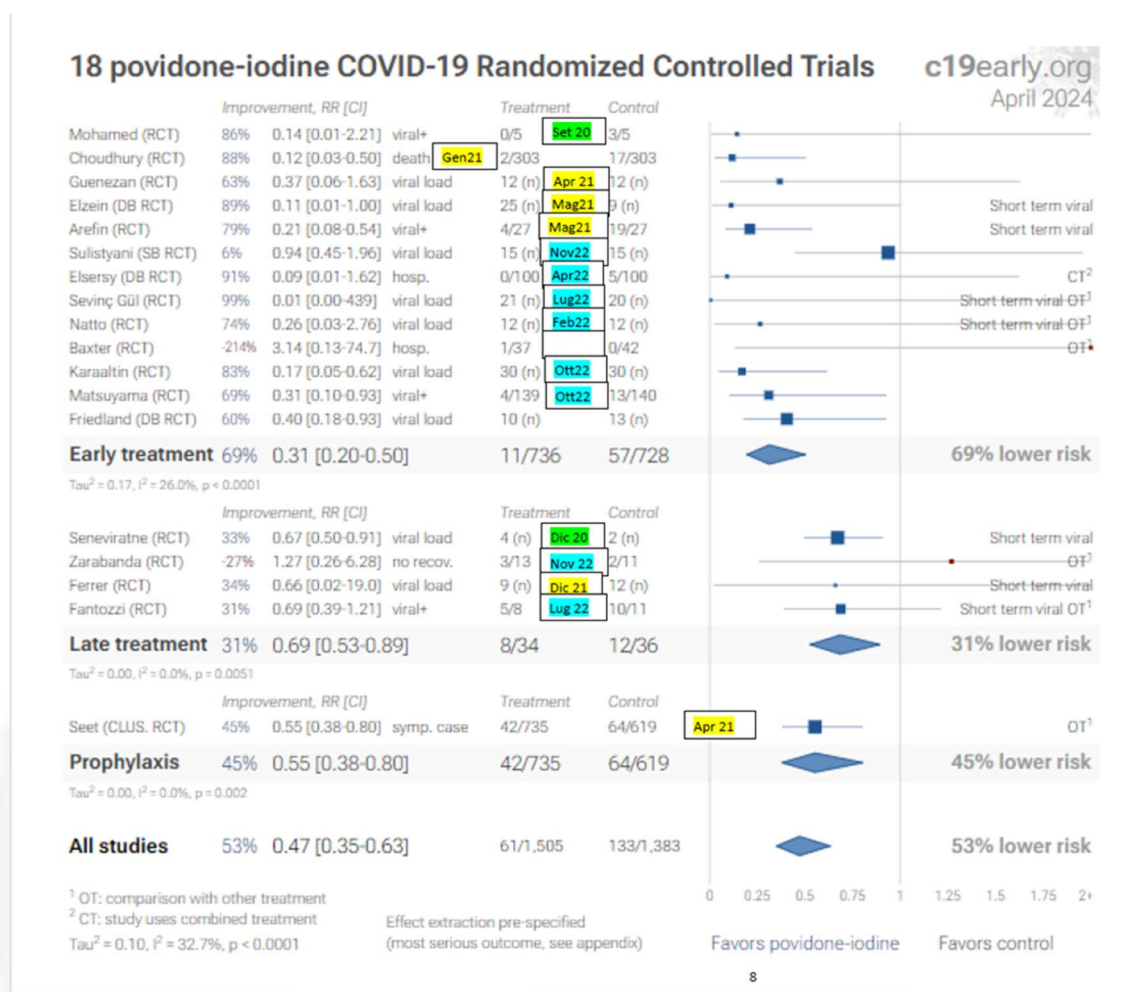


Figure 7 - Random effects meta-analysis for RCTs with mortality results about povidone-iodine in COVID-19 [100-101].



6.4 Sulla razionalità scientifica dell'obbligo vaccinale per persone di età inferiore ai 50 anni

Fatta la premessa che l'obbligo di legge si riferiva a un vaccino che prevenisse l'infezione da SARS-CoV-2, mentre al vaccino non è mai stata legalmente riconosciuta tale funzione, ma solo la funzione di ridurre i sintomi della malattia COVID-19.

Premesso altresì che a dicembre 2021 le prove scientifiche avevano già riconosciuto pubblicamente e da molti mesi che, almeno a partire dalla variante Delta, la vaccinazione non poteva più in alcun modo evitare la trasmissione del virus.

Preso atto del fatto che, a partire dal marzo 2022, le prove che da allora si sono accumulate, ormai molto forti e coerenti, mostrano che i soggetti con più inoculazioni sono più suscettibili a infettarsi (e di conseguenza a trasmettere il virus) rispetto ai non vaccinati, il quesito riguarda la razionalità scientifica nell'obbligo di vaccinare persone di età inferiore ai 50 anni per la tutela della sua salute personale.

La risposta è NO, perché le prove rese disponibili da ISTAT e ISS, già a partire dal 5° Rapporto sull'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale dei residenti nel 2020 (**5 marzo 2021**), e poi dal 6° Rapporto (**18 giugno 2021**), mostrano che **gli italiani di età inferiore ai 50 anni hanno avuto in tutto il 2020 e nei primi 3 mesi 2021 (prima che iniziassero le vaccinazioni per le loro fasce d'età, salvo che per alcune categorie) una mortalità inferiore alla media del precedente quinquennio 2015-2019.**

Le slide riportate riproducono i numeri indicati nei due citati Rapporti ISS-ISTAT, 5°

(https://www.istat.it/it/files/2021/03/Report_ISS_Istat_2020_5_marzo.pdf) e 6° (https://www.istat.it/wp-content/uploads/2021/06/Report_ISS_Istat_2021_10_giugno.pdf)

Tabella 6. Decessi per il complesso delle cause nel 2020, variazioni percentuali rispetto alla media dello stesso periodo del 2015-2019, per sesso, classi di età e ripartizione **Quinto Rapporto Istat-ISS**

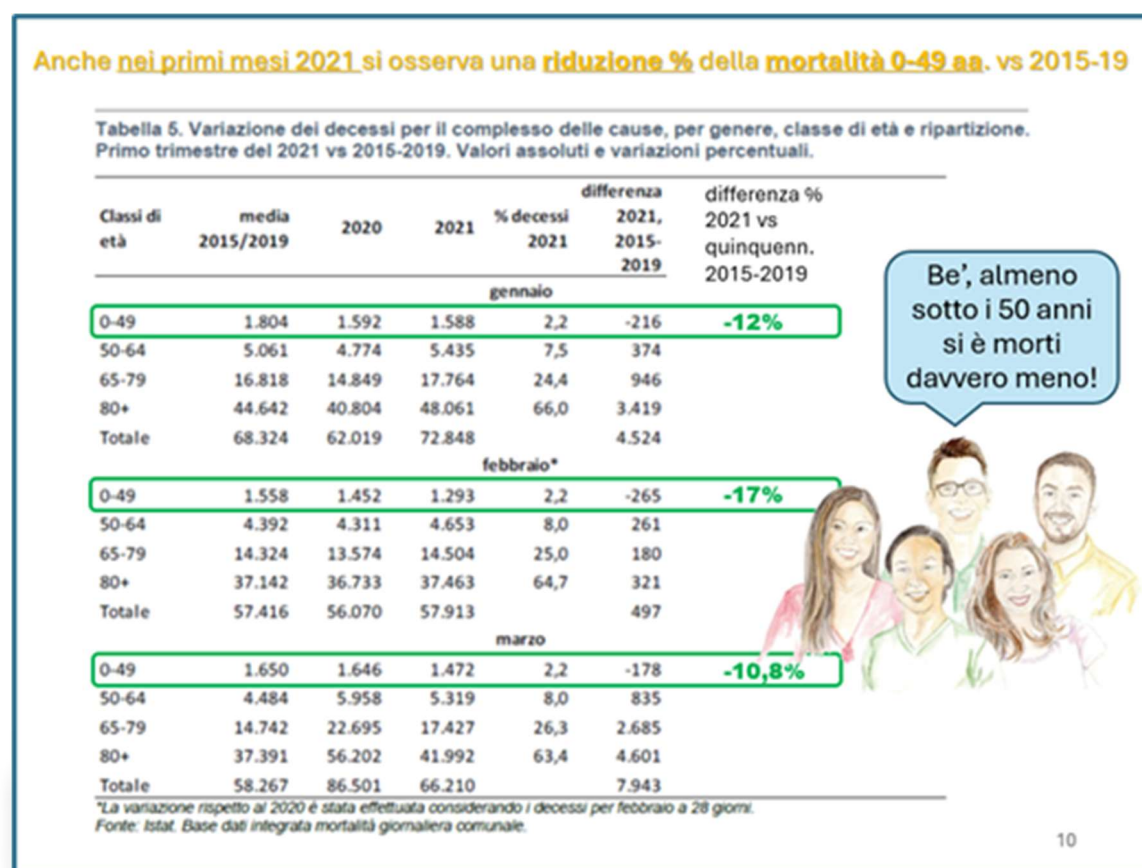
	Classe di età	Totale			
		gennaio-febbraio	marzo-maggio	ottobre-dicembre	anno 2020
Nord	0-49	-10,2	-0,2	-3,1	-6,7
	50-64	-4,0	38,9	21,8	14,0
	65-79	-9,9	58,7	33,0	19,9
	80+	-5,3	67,1	46,4	29,0
Centro	0-49	-10,9	-11,1	-9,1	-11,7
	50-64	-11,0	5,0	20,1	3,9
	65-79	-9,1	5,6	19,5	4,3
	80+	-5,8	10,3	27,9	10,0
Mezzogiorno	0-49	-8,0	-11,1	0,4	-9,0
	50-64	-0,2	4,0	27,1	9,3
	65-79	-7,0	3,0	29,8	6,5
	80+	-4,6	7,2	25,8	8,9
Italia	0-49	-9,5	-6,5	-2,9	-8,5
	50-64	-3,9	19,3	23,4	10,3
	65-79	-8,7	28,9	29,3	12,2
	80+	-5,2	36,2	36,2	18,7

Fonte: Istat.

Spiegazione Istat-ISS:
bassa letalità Covid-19
sotto i 50 anni e
riduzione di cause di
morte accidentali
È del tutto insufficiente!

pari a **quasi 7.000**
morti in meno vs
quinquennio 2015-19

Bambini e giovani adulti si possono lasciar stare (salvo chi, informato, vuole il vaccino)



È chiaro che la spinta a vaccinare i soggetti sotto i 50 anni non solo non trovasse giustificazione scientifica nell'obiettivo di tutelare gli altri, ma neppure rispetto all'obiettivo di tutelare complessivamente se stessi.

Al contrario, l'obbligo ha esposto senza necessità i giovani ai rischi già noti (v. successivo punto 4b) e a quelli allora ignoti, ma che stanno purtroppo emergendo, in modo scientificamente ingiustificato e non responsabile anche in base alle conoscenze disponibili allora.

6.5 Sulla razionalità scientifica della promozione vaccinale verso i giovani, i ragazzi e ad altre categorie escluse nella fase di sperimentazione vaccinale

Contributo del dott. Panagis Polykretis

L'approvazione dei vaccini genetici contro la COVID-19 è avvenuta nonostante diversi aspetti critici sulla sicurezza non fossero stati adeguatamente indagati.

Molte evidenze riguardanti i profili di rischio sono emerse non dalle aziende produttrici o dalle agenzie regolatorie, bensì da enti di ricerca e studiosi indipendenti, i cui lavori sono stati condotti solo dopo l'inoculazione indiscriminata di milioni di persone, comprese donne in stato di gravidanza e bambini.

La rapidità di immissione sul mercato è stata giustificata con l'urgenza pandemica; tuttavia, se si considera il tasso di letalità contenuto della malattia (che vedremo in seguito), tale fretta appare ingiustificata.

Sul piano deontologico, inoltre, va ricordato che un danno derivante da un intervento antropogenico su un soggetto sano ha un peso morale nettamente superiore rispetto a quello causato da un decorso naturale dell'infezione.

Una delle criticità più rilevanti è stata delineata dal ricercatore italiano Panagis Polykretis, il primo a ipotizzare il meccanismo della risposta infiammatoria autoimmune scatenata contro i tessuti che esprimono la proteina spike vaccinale, fenomeno alla base delle miocarditi indotte dai vaccini genetici ⁶⁵.

Nel tempo, i riscontri istopatologici derivanti da biopsie e autopsie hanno confermato la tesi di Polykretis, dimostrando che tale processo flogistico può manifestarsi anche in distretti corporei distanti dal sito d'iniezione, con esiti potenzialmente letali.

Un autorevole gruppo di esperti internazionali, che annovera, oltre a Polykretis, figure quali il Dott. Alberto Donzelli, il Prof. Paolo Bellavite, la Prof. del MIT Stephanie Seneff, il Prof. Masanori Fukushima e il Dott. Peter A. McCullough, ha analizzato compiutamente questa reazione avversa, corroborando il modello patogenetico attraverso una vasta e rigorosa casistica clinica ⁶⁶.

Queste reazioni possono avere effetti fatali sui giovani.

Caso 1

Lo studio di Nushida e coautori, descrive **il caso di una ragazza giapponese di 14 anni deceduta due giorni dopo la terza dose del vaccino a mRNA di Pfizer/BioNTech** ⁶⁷.

In assenza di infezioni pregresse, allergie o esposizione a tossicità farmacologiche, le è stata diagnosticata un'inflammatione multiorgano post-vaccinale.

L'esame istopatologico ha evidenziato infiltrazione di linfociti T e macrofagi in numerosi organi: polmoni, pericardio, miocardio, fegato, reni, stomaco, duodeno, vescica e diaframma. È doveroso sottolineare che, la giovane ragazza nella sua fascia d'età aveva lo **0.0003%** di probabilità di morire dalla COVID-19.

Caso 2

Lo studio autoptico del Dott. Gill e coautori, condotto su due adolescenti deceduti improvvisamente nel sonno a breve distanza (3 e 4 giorni) dalla somministrazione della seconda dose di Pfizer/BioNTech ⁶⁸.

Gli autori ipotizzano che la somministrazione del vaccino abbia innescato una **risposta immunitaria eccessiva, nota come tempesta di citochine**, la quale avrebbe agito in sinergia con le catecolamine provocando un danno diretto e letale ai cardiomiociti.

Caso 3

Un ulteriore caso clinico documentato dal Dott. Choi e coautori, riguarda il decesso improvviso di un giovane di 22 anni verificatosi a soli 5 giorni dalla somministrazione della prima dose di Pfizer/BioNTech ⁶⁹.

⁶⁵ P. Polykretis, Role of the antigen presentation process in the immunization mechanism of the genetic vaccines against COVID-19 and the need for biodistribution evaluations, Scandinavian Journal of Immunology 96 (2022) e13160. <https://doi.org/10.1111/sji.13160>.

⁶⁶ P. Polykretis, A. Donzelli, J.C. Lindsay, D. Wiseman, A.M. Kyriakopoulos, M. Mörz, P. Bellavite, M. Fukushima, S. Seneff, P.A. McCullough, Autoimmune inflammatory reactions triggered by the COVID-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues, Autoimmunity 56 (2023) 2259123. <https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2259123>.

⁶⁷ H. Nushida, A. Ito, H. Kurata, H. Umemoto, I. Tokunaga, H. Iseki, A. Nishimura, A case of fatal multi-organ inflammation following COVID-19 vaccination, Legal Medicine 63 (2023) 102244. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102244>.

⁶⁸ H. Chemaitelly, H.H. Ayoub, P. Tang, P. Coyle, H.M. Yassine, A.A.A. Thani, H.A. Al-Khatib, M.R. Hasan, Z. Al-Kanaani, E. Al-Kuwari, A. Jeremijenko, A.H. Kaleeckal, A.N. Latif, R.M. Shaik, H.F. Abdul-Rahim, G.K. Nasrallah, M.G. Al-Kuwari, A.A. Butt, H.E. Al-Romaihi, M.H. Al-Thani, A. Al-Khal, R. Bertollini, J.S. Faust, L.J. Abu-Raddad, Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting: a retrospective population-based cohort study, The Lancet Infectious Diseases 23 (2023) 816–827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00058-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00058-0).

⁶⁹ T.J. Wang, A. Kim, K. Kim, A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control, Journal of High School Science 8 (2024) 427–439.

Il verificarsi di numerosi casi clinici simili ha portato al riconoscimento ufficiale, da parte dei CDC americani, di un nesso causale tra vaccini a mRNA e infiammazioni cardiache (miocarditi e pericarditi) ⁷⁰.

Supportata dai dati dei sistemi di monitoraggio mondiali, la correlazione è ormai considerata un effetto avverso accertato, con un picco di incidenza tra i giovani e gli adolescenti maschi, specialmente nella settimana successiva alla seconda inoculazione.

Tuttavia, gli **studi di sorveglianza attiva** (considerati i più affidabili poiché monitorano i soggetti in modo longitudinale prima e dopo l'inoculazione) suggeriscono che la reale incidenza delle complicanze cardiovascolari post-vaccinali possa essere significativamente superiore a quella riportata dai CDC.

A titolo esemplificativo, lo studio prospettico di Mansanguan et al., condotto su **301** adolescenti tra i 13 e i 18 anni vaccinati con due dosi di Pfizer/BioNTech, ha rilevato **manifestazioni cardiovascolari nel 29,24% dei partecipanti**, con un'incidenza di miopericardite pari al 2,33% ⁷¹.

Analogamente, lo studio prospettico di sorveglianza attiva di Buerger e coautori, eseguito su **777** dipendenti ospedalieri in attesa di ricevere la dose di richiamo con il vaccino di Moderna (basato sulla medesima piattaforma tecnologica a mRNA di quello di Pfizer/BioNTech, ha riscontrato che un ricevente su 35 (**2,8%**) ha sviluppato un danno miocardico associato al vaccino ⁷².

Il rigore metodologico di una sorveglianza attiva non solo garantisce alta qualità e affidabilità, ma rende questi risultati altamente rappresentativi dell'incidenza reale degli eventi cardiaci associati al vaccino. Essi riconfermano che i sistemi di sorveglianza passiva sottostimano drasticamente le reazioni avverse segnalate dopo l'immunizzazione.

In effetti, **la sorveglianza attiva mostra incidenze di miopericardite circa mille volte superiori rispetto a diversi sistemi di segnalazione passiva** (come i rapporti dell'Agenzia Italiana del Farmaco) ⁷³.

Infine, per confutare l'ipotesi secondo cui l'infezione naturale da SARS-CoV-2 possa causare danni analoghi con frequenza superiore, lo studio condotto da Tuvali et al. su una coorte di circa 200.000 soggetti ha dimostrato che **la COVID-19 non è associata in modo statisticamente significativo né a miocardite né a pericardite** ⁷⁴.

L'entità della **biodistribuzione incontrollata del materiale genetico vaccinale all'interno dell'organismo** è dimostrata dallo studio del Dott. Hanna e coautori, che rileva l'mRNA vaccinale nel latte materno a fino a 45 ore dopo la somministrazione ⁷⁵.

Lo studio ha analizzato 13 madri per un totale di 20 esposizioni vaccinali (11 dosi di Pfizer/BioNTech e 9 di Moderna). L'mRNA è stato rintracciato in 10 dei 20 campioni esaminati, prelevati in un intervallo compreso tra

⁷⁰ Clinical Considerations: Myocarditis after COVID-19 Vaccines | CDC, (2023). <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> (accessed January 25, 2024).

⁷¹ S. Mansanguan, P. Charunwatthana, W. Piyaphanee, W. Dechkhajorn, A. Poolcharoen, C. Mansanguan, Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents, Tropical Medicine and Infectious Disease 7 (2022) 196. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080196>.

⁷² N. Buerger, P. Lopez-Ayala, J.R. Hirsiger, P. Mueller, D. Median, N. Glarner, K. Rumora, T. Herrmann, L. Koechlin, P. Haaf, K. Rentsch, M. Battegay, F. Banderet, C.T. Berger, C. Mueller, Sex-specific differences in myocardial injury incidence after COVID-19 mRNA-1273 booster vaccination, Eur J Heart Fail (2023). <https://doi.org/10.1002/ehj.2978>.

⁷³ A. Donzelli, Letter by Donzelli Regarding Article, "Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex," Circulation 147 (2023) e653–e654. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062726>.

⁷⁴ O. Tuvali, S. Tshori, E. Derazne, R.R. Hannuna, A. Afek, D. Haberman, G. Sella, J. George, The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study, J Clin Med 11 (2022) 2219. <https://doi.org/10.3390/jcm11082219>.

⁷⁵ N. Hanna, C.M.D. Mejia, A. Heffes-Doon, X. Lin, B. Botros, E. Gurzenda, C. Clauss-Pascarelli, A. Nayak, Biodistribution of mRNA COVID-19 vaccines in human breast milk, eBioMedicine 96 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104800>.

le 3 e le 45 ore dalla somministrazione. Tali evidenze confermano che **l'mRNA vaccinale immesso nell'organismo entra nella circolazione sistemica, raggiungendo non solo i diversi distretti tissutali ma anche le secrezioni esocrine**. Questo dato attesta la capacità del materiale genetico vaccinale di diffondersi ampiamente nell'intero organismo, superando i confini del sito di iniezione.

I profili di rischio finora delineati devono essere rigorosamente ponderati in relazione alla letalità della patologia e al beneficio clinico atteso. Tuttavia, la letteratura scientifica evidenzia uno scenario estremamente critico: **l'efficacia di questi prodotti non solo risulta limitata nel tempo, ma manifesta una progressiva tendenza alla negativizzazione, sollevando seri dubbi sulla sostenibilità del rapporto rischi/benefici**.

I dati provenienti dallo studio del Dott. Shrestha e coautori sono in tal senso emblematici ⁷⁶.

L'analisi condotta su oltre 50.000 dipendenti della Cleveland Clinic ha rivelato un dato controintuitivo: **il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 non diminuisce con l'aumentare delle dosi ricevute, ma, al contrario, cresce proporzionalmente**.

Tale evidenza suggerisce che la stimolazione ripetuta del sistema immunitario tramite questa tecnologia possa indurre fenomeni di esaurimento funzionale o risposte inefficienti verso le nuove varianti.

Analoghe sono le prove emerse dagli studi condotti in Qatar ^{77 78}. Se nell'immediato post-vaccinazione si osserva una **protezione moderata**, questa **tende a svanire quasi totalmente entro il sesto mese**.

Il dato dirimente è tuttavia il riscontro, **a partire dal settimo mese, di una deriva dell'efficacia verso valori progressivamente negativi**. Tale fenomeno, riconducibile secondo gli autori a un meccanismo di imprinting immunitario, indica che **i soggetti vaccinati con tre o più dosi possono manifestare una maggiore suscettibilità statistica all'infezione rispetto ai non vaccinati nel lungo periodo**.

Alla luce delle evidenze analizzate, emergono criticità di sicurezza e interrogativi fondamentali tuttora irrisolti, che rendono di fatto impossibile la formulazione di un reale consenso informato.

1. In primo luogo, l'esatta **composizione molecolare** dei preparati resta incognita, persino al produttore, a causa delle accertate contaminazioni da DNA plasmidico ^{79 80}.

⁷⁶ N.K. Shrestha, P.C. Burke, A.S. Nowacki, J.F. Simon, A. Hagen, S.M. Gordon, Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Bivalent Vaccine, (2022) 2022.12.17.22283625. <https://doi.org/10.1101/2022.12.17.22283625>.

⁷⁷ H. Chemaitelly, H.H. Ayoub, S. AlMukdad, P. Coyle, P. Tang, H.M. Yassine, H.A. Al-Khatib, M.K. Smatti, M.R. Hasan, Z. Al-Kanaani, E. Al-Kuwari, A. Jeremijenko, A.H. Kaleeckal, A.N. Latif, R.M. Shaik, H.F. Abdul-Rahim, G.K. Nasrallah, M.G. Al-Kuwari, A.A. Butt, H.E. Al-Romaihi, M.H. Al-Thani, A. Al-Khal, R. Bertollini, L.J. Abu-Raddad, Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar, Nat Commun 13 (2022) 3082. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30895-3>.

⁷⁸ H. Chemaitelly, H.H. Ayoub, P. Tang, P. Coyle, H.M. Yassine, A.A.A. Thani, H.A. Al-Khatib, M.R. Hasan, Z. Al-Kanaani, E. Al-Kuwari, A. Jeremijenko, A.H. Kaleeckal, A.N. Latif, R.M. Shaik, H.F. Abdul-Rahim, G.K. Nasrallah, M.G. Al-Kuwari, A.A. Butt, H.E. Al-Romaihi, M.H. Al-Thani, A. Al-Khal, R. Bertollini, J.S. Faust, L.J. Abu-Raddad, Long-term COVID-19 booster effectiveness by infection history and clinical vulnerability and immune imprinting: a retrospective population-based cohort study, The Lancet Infectious Diseases 23 (2023) 816–827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00058-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00058-0).

⁷⁹ T.J. Wang, A. Kim, K. Kim, A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control, Journal of High School Science 8 (2024) 427–439.

⁸⁰ D.J. Speicher, J. Rose, K. McKernan, Quantification of residual plasmid DNA and SV40 promoter-enhancer sequences in Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada, Autoimmunity 58 (2025) 2551517. <https://doi.org/10.1080/08916934.2025.2551517>.

2. Rimangono inoltre ignoti parametri vitali per la **valutazione farmacocinetica e tossicologica**, quali l'esatta biodistribuzione sistemica e la persistenza temporale della sintesi della spike vaccinale, una proteina la cui tossicità intrinseca non è stata ancora pienamente indagata ⁸¹.
3. A queste lacune si aggiungono, infine, le evidenze **sull'efficacia vaccinale** che, come dimostrato da ampi studi epidemiologici, tende a svanire e persino a negativizzarsi nel tempo, inficiando ulteriormente il bilancio beneficio/rischio.

L'assunzione di tali rischi appare ancor più ingiustificata se parametrata ai **tassi di letalità (IFR)** del ceppo originario di SARS-CoV-2, che risultano **prossimi allo zero nelle coorti più giovani**:

- lo 0,0003% nella fascia 0-19 anni,
- lo 0,002% tra i 20 e i 29 anni,
- lo 0,011% tra i 30 e i 39 anni e
- lo 0,035% tra i 40 e i 49 anni.

Anche nelle fasce d'età più mature, il rischio di mortalità rimane estremamente contenuto, attestandosi allo **0,123% tra i 50 e i 59 anni e allo 0,506% tra i 60 e i 69 anni** ⁸².

In conclusione, la somministrazione di massa dei vaccini genetici a mRNA, in assenza di rigorose garanzie di sicurezza, qualità e conformità agli standard dichiarati, è avvenuta in modo indiscriminato.

A fronte di un beneficio individuale che, per la stragrande maggioranza della popolazione, risultava pressoché nullo, tale strategia ha **imposto l'esposizione a incognite biologiche di portata imprevedibile, la cui gravità invalida retroattivamente la legittimità etica e clinica dell'intero intervento**.

6.6 Il caso del vaccino AstraZeneca (Vaxzevria)

La somministrazione del vaccino AstraZeneca in Italia è stata contrassegnata da un'alternanza di decisioni amministrative, sequestri giudiziari e tragici eventi causati da reazione avverse certificate da sentenze passate in giudicato che hanno fatto emergere gravi lacune nei protocolli di sicurezza e farmacovigilanza.

Il Paradosso delle Autorizzazioni: dai Giovani agli Anziani: inizialmente (gennaio 2021), l'AIFA raccomandò il vaccino esclusivamente per la fascia **18-55 anni, ritenendo i dati sugli anziani insufficienti**. Successivamente, a seguito di rare ma letali complicanze trombotiche riscontrate proprio nei soggetti giovani, **la strategia fu ribaltata, riservandolo agli over 60**. Tuttavia, la decisione definitiva di vietarlo sotto i 60 anni arrivò solo nel giugno 2021, dopo il decesso della diciottenne **Camilla Canepa**, vaccinata durante un "Open Day".

La Vicenda dei Lotti Ritirati e il Caso ABV6096: tra marzo e aprile 2021, diverse Procure disposero il sequestro di lotti specifici (come ABV2856 e ABV6096) a seguito di decessi improvvisi di soggetti sani, tra cui il militare Stefano Paternò e l'agente Davide Villa.

- **Le Criticità del Lotto ABV6096:** questo lotto è legato a casi drammatici come quello dell'insegnante **Augusta Turiaco**, morta per trombosi polidistrettuale nonostante l'assenza di patologie pregresse.

⁸¹ P.I. Parry, A. Lefringhausen, C. Turni, C.J. Neil, R. Cosford, N.J. Hudson, J. Gillespie, "Spikeopathy": COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA, *Biomedicines* 11 (2023) 2287.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287>.

⁸² A.M. Pezzullo, C. Axfors, D.G. Contopoulos-Ioannidis, A. Apostolatos, J.P.A. Ioannidis, Age-stratified infection fatality rate of COVID-19 in the non-elderly population, *Environmental Research* 216 (2023) 114655.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114655>.

- **Il Calvario dei Sopravvissuti:** La testimonianza di "**Roberta**", docente di 46 anni, evidenzia i danni a lungo termine. Dopo l'inoculazione del lotto ABV6096, ha sviluppato una neuropatia e gravi disturbi visivi. Il suo caso solleva il problema della superficialità dell'anamnesi: nonostante avesse segnalato allergie ai farmaci, le fu consigliato di procedere ugualmente con la vaccinazione, scatenando una reazione immunologica devastante.

Riferimenti ai Lotti Sospettati:

- **ABV2856:** Legato ai decessi di Paternò e Villa.
- **ABV6096:** Legato al decesso di Turiaco e alle gravi lesioni della docente Roberta.
- Altri lotti sequestrati: **ABV5811, ABV3374, ABW1277, ABW2586.**

Carenze Sistemiche e Mancata Trasparenza: dalla documentazione disponibile emergono **tre criticità fondamentali** nella gestione operativa:

- **Protocolli di Farmacovigilanza Carenti:** molti pazienti hanno dovuto affrontare percorsi diagnostici lunghi e costosi (*fino a 2.000 euro di tasca propria*) senza esenzioni o adeguato supporto medico post-vaccinale.
- **Mancata trasparenza e omissioni procedurali:** in alcuni hub, come quello allestito alla mostra d'oltremare a Napoli, ai cittadini non veniva inizialmente consegnata la ricevuta con l'indicazione del lotto, rendendo impossibile tracciare eventuali reazioni avverse.
- **dissequestri e riutilizzo:** nel maggio 2021, molti lotti precedentemente bloccati (incluso l'ABV2856) furono dissequestrati e riammessi nel circuito vaccinale poiché conformi ai parametri chimico-fisici, nonostante le perizie medico legali continuassero a evidenziare una "*strettissima correlazione temporale*" con gli eventi avversi fatali.

La vicenda AstraZeneca evidenzia come la spinta verso il raggiungimento di ambiziose coperture vaccinali abbia prevalso sul principio di precauzione. La gestione dei lotti, la comunicazione schizofrenica sui target d'età e la sottovalutazione delle segnalazioni individuali hanno causato danni irreparabili a molti giovani e soggetti sani, che si sono ritrovati privati del diritto alla salute e, in alcuni casi, abbandonati dalle istituzioni nella gestione del post-vaccinazione.

Riferimenti bibliografici del periodo

10 marzo 2021: "**La mia vita stravolta dopo il vaccino**", il calvario di un'insegnante messinese segnalato all'AIFA", <https://www.messinatoday.it/cronaca/vaccino-astrazeneca-insegnante-messinese-scuola-lombardia-malori-danni-roberta-coronavirus-.html>

13 marzo 2021: "**Psicosi AstraZeneca in Campania**", https://napoli.repubblica.it/cronaca/2021/03/13/news/campania_psicosi_da_astrazeneca_prof_in_fuga_dal_vaccino-292033079/

12 marzo 2021: "**Indagini sulla morte di Vincenzo Russo**" https://napoli.repubblica.it/cronaca/2021/03/12/news/covid_mio_marito_morto_3_giorni_dopo_quel_vaccino_voglio_sapere_tutta_la_verita_-291891359/

9 aprile 2021: "**Vaccini, nuovi accertamenti su sei lotti AstraZeneca sequestrati**", https://palermo.corriere.it/notizie/cronaca/21_aprile_09/vaccini-accertamenti-sei-lotti-astrazeneca-sequestrati-b45e84ae-9915-11eb-87b6-c0f8c45d06f6.shtml

11 marzo 2021: "**Militare e agente morti dopo vaccino, si indaga per omicidio colposo**", https://palermo.corriere.it/notizie/cronaca/21_marzo_11/militare-siracusa-morto-vaccino-dieci-indagati-omicidio-7b699cfe-8274-11eb-b3a1-977ef2c3c5bb.shtml ; <https://www.ragusanews.com/attualita-procura-di-siracusa-ordina-altri-controlli-su-lotti-astrazeneca-124788/>

9 aprile 2021: “Messina, morto per trombosi avvocato 45enne Mario Turrisi”,
https://palermo.corriere.it/notizie/cronaca/21_aprile_09/messina-morto-trombosi-avvocato-45enne-mario-turrisi-f1c08ed0-990d-11eb-87b6-c0f8c45d06f6.shtml

6 aprile 2021: “Vaccini, i legali della prof morta a Messina: “Vietare Astrazeneca per gli under 60”,
https://palermo.corriere.it/notizie/cronaca/21_aprile_06/vaccini-legali-prof-morta-messina-vietare-astrazeneca-gli-under-60-d84dee22-96bd-11eb-9062-f607427fe665.shtml

11 marzo 2021: “Sospensione cautelativa lotto Paternò ABV2856”,
https://www.ansa.it/sito/notizie/cronaca/2021/03/11/astrazeneca-deceduto-un-militare-a-siracusa-dopo-una-dose.-un-altro-caso-sospetto-a-catania_e7fe05d4-362c-40ea-b4c0-78125db4f055.html,
<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-dispone-divieto-di-utilizzo-di-un-lotto-astrazeneca-accertamenti-in-corso-in-coordinamento-con-ema>

Sequestro e dissequestro dei lotti

12 marzo 2021, lotto ABV6096: https://napoli.corriere.it/notizie/cronaca/21_marzo_12/vaccino-astrazeneca-regione-blocca-400-fiale-prof-rinunciamo-seconda-dose-5492f8fe-8301-11eb-850d-4e5ffd317548.shtml

9 aprile 2021, https://www.ansa.it/sicilia/notizie/2021/04/09/vacciniaccertamenti-su-lotti-astrazeneca-sequestrati-in-sicilia_461f635b-4fe6-41fb-b4eb-3d37524e036e.html

27 maggio 2021, dissequestro dei lotti: <https://www.rifday.it/2021/05/27/militare-morto-dopo-linoculazione-assolto-il-vaccino-astrazeneca-e-restituito-il-lotto/>

Informazioni dal Sito AIFA (e Ministero della Salute) ed EMA

Richiesta all’EMA di immissione in commercio, 12 gennaio 2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.01.12_com-EMA_COVID-19_Vaccine_AstraZeneca_IT.pdf

Raccomandazione EMA all’autorizzazione, 29 gennaio 2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.01.29_com-EMA_COVID-19_Vaccine_AstraZeneca_IT.pdf

Autorizzazione all’immissione in commercio, 30 gennaio 2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1312148/DETERMINA_18-2021_ASTRAZENECA.pdf

2 febbraio 2021 AIFA precisa, vaccino AstraZeneca preferibile per under 55: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-precisa-vaccino-astrazeneca-preferibile-per-under-55...>

A seguito delle numerose interpretazioni di stampa delle ultime ore, AIFA precisa che la posizione della Commissione Tecnico Scientifica è rimasta invariata rispetto a quella espressa nella riunione di sabato 30 gennaio. In attesa di ulteriori studi, l’indicazione per il vaccino AstraZeneca resta preferenzialmente per la popolazione tra i 18 e 55 anni e senza patologie gravi, per la quale sono disponibili dati più solidi.

Si attendono maggiori evidenze sul rapporto beneficio/rischio del vaccino AstraZeneca prima di suggerirne la somministrazione nei soggetti di età più avanzata.

18 febbraio 2021, EMA – Rapporto di valutazione, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf

18 febbraio 2021 EMA – Gestione del rischio, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf

22 febbraio 2021, Ministero della Salute: *“Aggiornamento sulle modalità d’uso del vaccino COVID-19 vaccine AstraZeneca e delle raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19”*, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1314153/Circolare_Ministero_Salute_22022021.pdf

Domande e risposte sui vaccini COVID, 25 febbraio 2021:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1297852/domande_risposte_vaccini_COVID.pdf

EMA: Vaxzevria - Procedure e informazioni scientifiche dopo l'autorizzazione:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

10 marzo 2021, Vaccino COVID-19 AstraZeneca: la valutazione preliminare del PRAC non evidenzia alcuna problematica specifica con il lotto utilizzato in Austria

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.03.10_com-EMA_Vaccino-COVID-19-AstraZeneca_lotto_Austria_IT.pdf

11 marzo 2021 Lotto ABV2856, AIFA dispone divieto di utilizzo di un lotto AstraZeneca. Accertamenti in corso in coordinamento con EMA: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-dispone-divieto-di-utilizzo-di-un-lotto-astrazeneca-accertamenti-in-corso-in-coordinamento-con-ema>

14 marzo 2021, AIFA, ingiustificato allarme sulla sicurezza del vaccino AstraZeneca: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-ingiustificato-allarme-sulla-sicurezza-del-vaccino-astrazeneca>

15 marzo 2021 Vaccino Astrazeneca sospensione precauzionale di tutti i lotti: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-sospensione-precauzionale-del-vaccino-astrazeneca>

19 marzo 2021 Ministero della Salute *“trasmissione nota AIFA sul parere di sospensione e revoca del divieto d’uso del vaccino COVID-19 AstraZeneca”* in riferimento al lotto n. ABV2856 scad. 05/2021:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/79231_1.pdf

29 marzo 2021, EMA – Aggiornamento sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 – VAXZEVRIA AstraZeneca AB:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf

01 aprile 2021, Continua la revisione dei casi di trombi: <https://www.aifa.gov.it/-/vaccino-astrazeneca-covid-19-continua-la-revisione-dei-casi-di-trombi-molto-rari-e-inusuali>

7 aprile 2021, Ministero della Salute *“Oggetto: Vaccino Vaxzevria (precedentemente denominato COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Aggiornamento raccomandazioni.”*:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/79629_1.pdf

13 aprile 2021, EMA - Rapporto di valutazione del segnale su eventi embolici e trombotici (SMQ) con il vaccino COVID-19 (ChAdOx1-S [ricombinante]) - Vaxzevria (precedentemente vaccino COVID-19 AstraZeneca) (altri vaccini virali): https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-other-viral-vaccines_en.pdf

15 aprile 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 3 - 27/12/2020 - 26/03/2021:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_3.pdf

5 maggio 2021, Ministero della Salute, *“Trasmissione parere del CTS in merito alla estensione dell’intervallo tra le due dosi dei vaccini a mRNA e alla seconda dose del vaccino Vaxzevria”*:

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=80236&parte=1%20&serie=null>

10 maggio 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 4 - 27/12/2020 - 26/04/2021:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_4.pdf

21 maggio 2021, EMA – Aggiornamento sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 – VAXZEVRIA AstraZeneca AB:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-21-may-2021_en.pdf

21 maggio 2021, Vaxzevria: ulteriori indicazioni su trombi e bassi livelli di piastrine,
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_4.pdf

26 maggio 2021, Complicanze tromboemboliche post-vaccinazione anti-COVID-19 con Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca) o con COVID-19 Vaccine Janssen (Ad.26. COV2.S, Johnson & Johnson):
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Documento_esperti_coagulazione.pdf

10 giugno 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 5 - 27/12/2020 - 26/05/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_5.pdf

11 giugno 2021, Ministero della Salute “OGGETTO: Aggiornamento parere CTS vaccini”,
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81053&parte=1%20&serie=null>

11 giugno 2021, Vaxzevria: l'EMA ne sconsiglia l'uso in persone con storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare, <https://www.aifa.gov.it/-/vaxzevria-l-ema-ne-sconsiglia-l-uso-in-persone-con-storia-di-sindrome-da-aumentata-permeabilit%C3%A0-capillare>

23 giugno 2021, Nota informativa importante farmaco concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) 23 giugno 2021 - VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: controindicazione negli individui con pregressa sindrome da perdita capillare,
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/NII_Vaxzevria_Capillary_leak_syndrome_IT.pdf

9 luglio 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 6 27/12/2020 - 26/06/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_6.pdf

4 agosto 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 7 - 27/12/2020 - 26/07/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_7.pdf

8 settembre 2021, EMA – Aggiornamento sulla sicurezza dei vaccini COVID-19 - VAXZEVRIA AstraZeneca AB:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf

10 settembre 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 8 - 27/12/2020 - 26/08/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_8.pdf

12 ottobre 2021, Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 N. 9 - 27/12/2020 - 26/09/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_9.pdf

13 ottobre 2021 Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco (AIFA):
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/NII_Vaxzevria_13.10.2021.pdf

9 febbraio 2022, Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 27/12/2020 - 26/12/2021:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_annuale_su_sicurezza_vaccini%20anti-COVID-19.pdf

18 novembre 2022, AIFA NELL'EMERGENZA COVID-19 Rapporto sulle attività:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1786663/Rapporto_AIFA_2022.pdf

REGISTRO ACCESSI AGLI ATTI AIFA (cercare Vaxzevria)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2214121/Registro_accessi_I_semestre_2024.ods

Documenti estrapolati dal motore di ricerca AIFA, altri disponibili,

https://www.aifa.gov.it/ricerca-aifa?p_l_id=1317265&aifaportletsearch_mvcRenderCommandName=%2Faifa%2Fsearch&aifaportletsearch_searchKeywords=Vaxzevria+%28ex+Vaccino+COVID-19+AstraZeneca%29&aifaportletsearch_currentPage=1&aifaportletsearch_numTotalePagine=5&aifaportletsearch_sortableType=DATA_DESC&aifaportletsearch_isEvidenceSearch=false&p_p_id=aifaportletsearch&p_p_lifecycle=0&p_p_mode=view&p_p_state=normal

e dal motore di ricerca EMA, altri disponibili,

https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&search_api_fulltext=Vaxzevria%20%28previously%20COVID-19%20Vaccine%20AstraZeneca%29&page=0

7 Principio di Precauzione e Responsabilità medica

7.1 Sul mancato ricorso al “principio di precauzione”

Il Principio di Precauzione trae origine in Germania negli anni '70 in materia ambientale.

È contemplato nell'articolo 191 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (UE) ⁸³ dove si legge che *la politica dell'Unione in materia ambientale mira a un elevato livello di tutela ed è fondata sui principi della precauzione e dell'azione preventiva.*

Oggi, il suo campo di applicazione è amplissimo, tocca molteplici settori anche fra loro eterogenei e si applica anche per situazioni specifiche, fra cui i prodotti immessi sul mercato, inclusi i medicinali.

Secondo la Commissione europea, *il principio di precauzione può essere invocato quando un fenomeno, un prodotto o un processo può avere effetti potenzialmente pericolosi, individuati tramite una valutazione scientifica e obiettiva, se questa valutazione non consente di determinare il rischio con sufficiente certezza.*

Nella Comunicazione COM(2000) 1final ⁸⁴ sul principio di precauzione si apprende che l'applicazione di tale principio è giustificata quando si presentano le seguenti tre condizioni:

- l'identificazione degli effetti potenzialmente negativi;
- la valutazione dei dati scientifici disponibili;
- l'ampiezza dell'incertezza scientifica.

Il ricorso al principio di precauzione si inserisce nel quadro generale dell'analisi del rischio, ovvero si tratta proprio di un principio di **gestione dei rischi**.

Secondo la Commissione Europea *i principi generali della gestione dei rischi restano applicabili allorché il principio di precauzione viene invocato.* Si tratta dei seguenti principi:

- la proporzionalità tra le misure prese e il livello di protezione ricercato;
- la non discriminazione nell'applicazione delle misure;
- la coerenza delle misure con quelle già prese in situazioni analoghe o che fanno uso di approcci analoghi;
- l'esame dei vantaggi e degli oneri risultanti dall'azione o dall'assenza di azione;

⁸³ <https://eur-lex.europa.eu/IT/legal-content/summary/the-precautionary-principle.html>

⁸⁴ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:52000DC0001>

- il riesame delle misure alla luce dell'evoluzione scientifica.

È importante trattare questo argomento sia a livello macro, riferendoci alle misure di sanità pubblica, sia nel caso in cui l'oggetto del trattamento sanitario sia riconducibile al singolo individuo.

Particolare rilievo assume nel contesto macro la pronuncia del Consiglio di Stato n. 7045/2021, che pone a fondamento dell'introduzione dell'obbligo vaccinale anche il principio di precauzione, affermando:

*“in fase emergenziale, di fronte al bisogno pressante di tutelare la salute pubblica contro il dilagare del contagio, **il principio di precauzione**, che trova applicazione anche in ambito sanitario, opera in modo inverso rispetto all'ordinario e, per così dire, controintuitivo, perché **richiede al decisore pubblico di consentire o, addirittura, imporre l'utilizzo di terapie che, pur sulla base di dati non completi (come è nella procedura di autorizzazione condizionata), assicurino più benefici che rischi, in quanto il potenziale rischio di un evento avverso per un singolo individuo, con l'utilizzo di quel farmaco, è di gran lunga inferiore del reale nocumento per una intera società, senza l'utilizzo di quel farmaco**”.*

La circostanza che lo studio clinico cardine di tali farmaci e altri studi siano tuttora in corso, che l'efficacia e la sicurezza siano ben lungi dall'essere supportate da dati solidi, robusti e attendibili e che il mondo scientifico stia assumendo posizioni totalmente contrastanti sulla bontà di questi farmaci rende applicabile un simile principio per giustificare un obbligo vaccinale di massa?

Con ordinanza n. 00351/2022 pubblicata il 22.03.2022 il Consiglio di Giustizia Amministrativa della Sicilia (organo giurisdizionale di appello nella Regione Sicilia per le decisioni dei T.A.R. Palermo e Catania), sollevando la questione di legittimità costituzionale per l'obbligo di vaccinazione ai sanitari, mette in luce che,

*“non vi è prova di vantaggio certo per la salute individuale e collettiva superiore al danno per i singoli, non vi è prova di totale assenza di rischio o di rischio entro un normale margine di tollerabilità, e non vi è prova che - in carenza di efficacia durevole del vaccino - un numero indeterminato di dosi, peraltro ravvicinate nel tempo, non amplifichi gli effetti collaterali dei farmaci, danneggiando la salute; **non sono state adottate “misure di mitigazione” e “misure di precauzione” ad accompagnamento dell'obbligo vaccinale, quali adeguati accertamenti in fase di triage pre-vaccinale, e adeguata farmacovigilanza post vaccinazione, con il rischio che in nome della vaccinazione di massa risulti sbiadita la considerazione della singola persona umana, che andrebbe invece sostenuta e rassicurata, tanto più quanto riluttante alla vaccinazione, con approfondite anamnesi e informazioni, con costi a carico del Servizio sanitario nazionale.**”*

È chiaro, inoltre, che l'applicazione del principio di precauzione a livello di sanità pubblica e di medicina individuale richiedono necessariamente un differente approccio; le politiche sanitarie, infatti, si devono confrontare con una pluralità di individui con caratteristiche assolutamente distintive e ciò rende di per sé un trattamento di massa (obbligatorio) una contraddizione in termini.

È doveroso, altresì, evidenziare che una caratteristica esecutiva dell'autorizzazione alla immissione in commercio condizionata è l'implementazione di **un piano per la gestione del rischio (RMP)** da parte dello sviluppatore del vaccino concordato con l'autorità regolatoria prima della autorizzazione.

Consultando questi documenti pubblici ⁸⁵ si evidenzia che per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento, l'uso in pazienti immunocompromessi, l'uso in pazienti fragili con comorbidità, l'uso in pazienti con malattie autoimmuni o disturbi infiammatori le informazioni **sulla sicurezza del medicinale sono attualmente mancanti o carenti e devono essere raccolte.**

Vengono, inoltre, evidenziati rischi identificati e potenziali fra cui anafilassi, Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), inclusa la Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD) e viene indicato che mancano i dati sulla sicurezza a lungo termine.

⁸⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

È evidente che in un simile contesto è fondamentale effettuare con il medico un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici rispetto al proprio caso specifico.

7.2 Sul principio di precauzione e sulla responsabilità medica

In ambito medico si è passati dalla **responsabilità del volere** alla **responsabilità del sapere e del saper fare**, ovvero la ricognizione della situazione contingente (agire circoscritto, azione circoscritta fondata sulla volontà di fare il bene del paziente, quel bene che il medico ritiene essere tale) ma anche appropriazione, presa in carico morale dell'orizzonte delle conseguenze morali, dilatate nel tempo e nello spazio, dell'agire terapeutico.

Oggi nella dimensione etico-medica si è "responsabili di" e "responsabili per" il paziente perché:

- l'agire medico è un agire morale,
- è fondato sul principio responsabilità.

Il Principio Precauzione nasce dalla consapevolezza di un "sapere" colto come insufficiente rispetto al rischio di una scelta e dalla paura dell'errore e delle conseguenze dell'errore.

*Tale principio ha fondamenti etico-politici: riflette la necessità di affiancare alla **gestione** di un "rischio certo" la **prevenzione** di un "rischio incerto".*

Il principio di precauzione non si applica a rischi già identificati, ma a rischi ipotetici o basati su indizi di cui non si ha ancora conoscenza piena o parziale che sia.

*Non si basa sulla **disponibilità** di dati che provino la presenza di un rischio, ma sull'**assenza** di dati che assicurino il contrario.*

*Questo genera il problema di identificare con chiarezza la **quantità** di dati necessaria a dimostrare l'assenza di rischio, soprattutto alla luce dell'impossibilità della scienza di dare certezze ultimative e definitive ⁸⁶.*

Riguardo alla somministrazione dei farmaci "vaccini anti-Covid19" si rende necessario, tuttavia, un approccio precauzionale che aiuti l'individuo a intraprendere scelte **in conformità ai principi etici irrinunciabili del rispetto della persona e della sua dignità**.

È evidente, infatti, che in un simile contesto, il **Consenso Informato** gioca un ruolo fondamentale, assicurando che **il soggetto esposto a rischi scientificamente incerti ne sia adeguatamente informato, permettendogli di effettuare una valutazione del suo caso specifico e di prendere una decisione che sia giusta per la sua persona**.

La scelta sarà, inoltre, orientata anche dalle esperienze, dalle percezioni e dal sistema dei valori individuali. Il concetto di rischio/beneficio, infatti, non può che essere personalizzato e interiorizzato ⁸⁷.

L'obiettività nell'analisi rischio-beneficio, pertanto, **non può essere pienamente perseguita**.

Il principio di precauzione, inoltre, impone che debba essere inquadrato in una **prospettiva di medio - lungo termine**, considerando non solo i rischi immediati, ma anche gli effetti che si possono verificare nel corso del tempo.

Si noti infine che **il principio di precauzione non è una regola di comportamento applicabile come una procedura standardizzata cui attenersi**: è un orientamento finalizzato a gestire con saggezza le situazioni, prendendo in considerazione tutte le possibili alternative e cercando di volta in volta le scelte migliori ⁸⁸.

⁸⁶ <https://www.uniba.it/it/docenti/de-franco-raffaella/attivita-didattica/principio-di-responsabilita-e-precauzione>

⁸⁷ <https://dtb.bmj.com/content/57/8/119>

⁸⁸ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_640_allegato.pdf

Del resto, lo stesso **commentario** al codice deontologico FNOMCeO ⁸⁹ afferma che:

- *“I valori basilari del rispetto della vita e della dignità della persona devono essere sempre di guida al medico, la cui opera ha per fine l’interesse del paziente, da perseguire nella rigorosa adesione ai canoni della deontologia ippocratica, cioè ai principi della **beneficialità** e della **non maleficità**.”*

È ancora attuale, quindi, l’antichissimo binomio di **scienza e coscienza**.

L’atto medico ha, da un punto di vista deontologico, una duplice giustificazione.

*Da un lato la scienza del medico, cioè il suo sapere offerto al paziente e corretto dalla coscienza, intesa quale **uso consapevole di questo sapere nell’interesse esclusivo del malato**, dall’altro la volontà, liberamente espressa e non delegabile, dell’individuo che al medico si affida.”* (v. commentario, Art. 1 Definizione)

- *“Il secondo comma dell’articolo riconferma l’interpretazione, ormai accettata ampiamente, ovvero che **il concetto di salute è da intendersi in senso estensivo**, con riferimento, quindi, al benessere fisico e psichico della persona.”* (v. commentario, Art. 3 Doveri del medico)
- *“La **libertà e l’indipendenza del medico** costituiscono due **presupposti indispensabili** per il corretto svolgimento dell’esercizio professionale.”* (v. commentario, Art. 4 Libertà e indipendenza della professione)
- *“Il medico nell’esercizio della professione deve attenersi alle conoscenze scientifiche e ispirarsi ai valori etici fondamentali, assumendo come principio **il rispetto della vita, della salute fisica e psichica, della libertà e della dignità della persona**; non deve soggiacere a interessi, imposizioni e suggestioni di qualsiasi natura. Il medico deve denunciare all’Ordine ogni iniziativa tendente a imporgli comportamenti non conformi alla deontologia professionale, da qualunque parte essa provenga.”* (Art. 5 Esercizio dell’attività professionale)

“Questo articolo evidenzia i valori di riferimento dell’esercizio medico: si richiama, infatti, al binomio scienza e coscienza da intendersi come riferimento del corretto comportamento etico.

Sono questi due principi che si sostanziano e si limitano l’un l’altro laddove la libertà del professionista costituisce una garanzia per il cittadino e la libertà di cura riconosciuta alla persona deve essere ancorata ad elementi scientificamente validati.

Il richiamo ai valori etici cui è necessario ispirarsi intende evidenziare come il concetto di attività sanitaria non sia da intendersi come mera prestazione tecnica, ma come intervento complesso ispirato costantemente a valori etici fondamentali”. (v. commento Art. 5 Esercizio dell’attività professionale)

Assai rilevante è la **sentenza 19 giugno 2002, n. 28216**, con la quale la Corte ha dichiarato l’illegittimità costituzionale della legge della Regione Marche 13 novembre 2001, n. 26 (*“Sospensione della terapia elettroconvulsivante, della lobotomia prefrontale e transorbitale ed altri simili interventi di psicoturgia”*), che prescrive la sospensione – cioè il divieto, sia pure temporaneo – di determinate pratiche terapeutiche in tutto il territorio regionale.

La Corte costituzionale accoglie la questione di illegittimità, avvalendosi di argomentazioni di grande rilievo. Secondo i giudici,

“la pratica terapeutica si pone all’incrocio fra due diritti fondamentali della persona malata: quello ad essere curato efficacemente, secondo i canoni della scienza e dell’arte medica; e quello ad essere rispettato come persona, e in particolare nella propria integrità fisica e psichica”,

diritto questo che l’art. 32, comma 2, secondo periodo, Cost. pone come limite invalicabile anche ai trattamenti sanitari che possono essere imposti per legge come obbligatori a tutela della salute pubblica.

⁸⁹ https://www.omceo.me.it/ordine/cod_deo/commentario.pdf

Questi diritti, e il confine fra i medesimi, devono sempre essere rispettati, e a presidiarne l'osservanza in concreto valgono gli ordinari rimedi apprestati dall'ordinamento, nonché i poteri di vigilanza sull'osservanza delle regole di deontologia professionale, attribuiti agli organi della professione".

Pertanto, **"salvo che entrino in gioco altri diritti o doveri costituzionali, non è, di norma, il legislatore a poter stabilire direttamente e specificamente quali siano le pratiche terapeutiche ammesse, con quali limiti e a quali condizioni.**

Poiché la pratica dell'arte medica si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali, che sono in continua evoluzione, la regola di fondo in questa materia è costituita dalla autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione".

La Corte sottolinea che: **"autonomia del medico nelle sue scelte professionali e obbligo di tener conto dello stato delle evidenze scientifiche e sperimentali, sotto la propria responsabilità, configurano dunque un altro punto di incrocio dei principi di questa materia"** e a tale riguardo compie un significativo richiamo ai principi contenuti nel Codice di deontologia medica.

Nella fattispecie la Corte riporta il testo dell'art. 12 del Codice di deontologia medica, che recita:

*"al medico è riconosciuta piena autonomia nella programmazione, nella scelta e nella applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico (...), fatta salva la libertà del paziente di rifiutarle e di assumersi la responsabilità del rifiuto stesso" ma "le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche (...), sempre perseguendo il beneficio del paziente"; e "il medico è tenuto ad una adeguata conoscenza (...) delle caratteristiche di impiego dei mezzi terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate", mentre **"sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico-scientifica, nonché di terapie segrete"**.*

7.3 Sulle linee guida e sulla responsabilità medica

Una prima definizione di "linea guida", riconosciuta in ambito internazionale, è stata formulata sin dagli anni '90:

*"Raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni degli esperti, **con lo scopo di aiutare clinici e pazienti a decidere** le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche ⁹⁰"*

Molto più recentemente, nel Comunicato di Presentazione del nuovo **Sistema Nazionale Linea Guida (SNLG)** ⁹¹, riorganizzato in base alla Legge 24 del 2017 con il decreto del Ministro della Salute del 27 febbraio 2018, le linee guida vengono definite come,

*"uno **strumento di supporto decisionale finalizzato a consentire che, fra opzioni alternative, sia adottata quella che offre un migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati, tenendo conto della esplicita e sistematica valutazione delle prove disponibili, commisurandola alle circostanze peculiari del caso concreto e condividendola** – laddove possibile – **con il paziente o i caregivers**".*

⁹⁰ Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990. PMID: 25144032.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144032/>

⁹¹ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=63596&completo=true>

Di seguito presentiamo una sintetica trattazione dell'argomento riportando alcuni estratti del documento "LINEE GUIDA E BUONE PRATICHE - Implicazioni giuridiche e medico-legali - Cosa cambia nella sanità" ⁹² (citazioni testo in corsivo).

*"Il tema delle "linee guida" in medicina, e della loro rilevanza in ambito medico legale non è una novità, e già compare in numerosi lavori negli ultimi decenni, soprattutto dopo l'avvento della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), ovvero del **"consapevole, esplicito e prudente impiego delle migliori evidenze disponibili nel prendere decisioni circa le cure da prestare ad uno specifico paziente"** (Sackett D.L. et al., Evidence Based Medicine: What Is and What It Isn't.", BMJ 312, 7023, 71, 1996 ⁹³).*

*La Medicina Basata sulle Evidenze (EBM), infatti, più di altre forme teoretiche di organizzazione del pensiero medico, è quella che maggiormente ha portato a suggerire, introdurre, codificare l'uso di **"linee guida"** e di **"buone prassi"**, in uno sforzo di codifica dell'atto medico, non scevro però da criticità e pericoli su vari piani.*

Si è assistito negli ultimi decenni all'evidente passaggio da una medicina imperniata sulle conoscenze della fisiopatologia applicate al singolo caso concreto alla medicina basata sull'evidenza dei dati statistici, ricavati da studi epidemiologici, basati sulla riproducibilità di sperimentazioni attraverso il confronto tra gruppi (cluster) di malati (in ambito clinico) ma anche su soggetti non malati, nei quali valutare l'efficacia di uno specifico trattamento diagnostico, di screening o di educazione sanitaria.

La medicina dell'evidenza è quindi principalmente quella delle verifiche sperimentali, effettuate attraverso procedure rigide (protocolli) e randomizzate.

*Se si considerano le motivazioni alla base delle ultime innovazioni legislative in tema di responsabilità professionale medica nel nostro paese, che - ponendo al centro la necessità di gestire il fenomeno del rischio clinico (il **"risk management"**) - giungono ad innovare profondamente la modalità di valutazione dell'operato del singolo sanitario, ne deriva la necessità di comprendere cosa le **"linee guida"** rappresentino e il contesto in cui si muove la visione che le sottende, nel momento in cui ci si deve confrontare con il **delicato problema dell'individuazione della "colpa" dell'esercente la professione sanitaria**, dell'organizzazione e della cura di **"quel" paziente**".*

*L'introduzione delle **"linee guida"** in medicina più generale va ricondotta a quel processo, che consiste in una totale ed assoluta omogeneizzazione di costumi, culture e linguaggi, indicato più in generale come **"globalizzazione"**; e strettamente connesso alla produzione di beni e servizi, definito come **"standardizzazione"**.*

*Tale processo fa emergere con chiarezza l'ulteriore contrasto tra una medicina basata su presupposti scientifici ed una medicina legata ad interessi economici comuni anche ad altre attività umane meno nobili, ovvero la c.d. **"marketing based medicine"**.*

Il problema principale – correlato al rilievo giuridico riconosciuto alle linee guida/buone pratiche –

⁹² "LINEE GUIDA E BUONE PRATICHE - Implicazioni giuridiche e medico-legali - Cosa cambia nella sanità", Carlo Scorretti, Ivan Cavicchi, Gian Marco Caletti, Patrizia Ziviz. A cura di Lorenzo Ventre. Seminario, Scuola di Specializzazione in Medicina Legale dell'Università di Trieste e Udine, Accademia Medico Giuridica delle Venezie, Trieste, 25 novembre 2016

<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2339171.pdf>

⁹³ <https://tinyurl.com/2p8e3dhh>

dipende dal fatto che **tale fenomeno è stato preso in considerazione come se le relative regole costituissero verità dogmatiche**: suscettibili, in quanto tali, di individuare in maniera precisa il comportamento adeguato da parte del sanitario.

In verità, le linee guida presentano una sostanziale differenza rispetto al precetto di diritto: **si tratta cioè di raccomandazioni che fanno capo a una situazione astratta** alla quale viene ricollegato un certo comportamento da seguire, sulla base di una regola dell'esperienza o della migliore scienza; ma, **ove la situazione concreta con la quale si misura il medico non corrisponda a quel modello, sarà necessario discostarsi da quelle indicazioni.**"

La sentenza n. 28187/2017 della Cassazione penale ha definito le linee-guida come:

"sapere scientifico e tecnologico codificato, metabolizzato, reso disponibile in forma condensata, in modo che possa costituire un'utile guida per orientare agevolmente, in modo efficiente ed appropriato, le decisioni".

La sentenza n. 8770/2018 della Suprema Corte penale ha definito le linee guida come,

"un condensato delle acquisizioni scientifiche, tecnologiche e metodologiche concernenti i singoli ambiti operativi, reputate tali dopo un'accurata selezione e distillazione dei diversi contributi, **senza alcuna pretesa di immobilismo e senza idoneità ad assurgere al livello di regole vincolanti**".

EMERGE COSI' LA NATURA DELLA DIMENSIONE DI "COLPA" PER L'ESERCENTE LA PROFESSIONE SANITARIA, NEL MOMENTO IN CUI APPLICA LINEE GUIDA NON ADEGUATE AL CASO SPECIFICO.

Anche una recente sentenza della Cassazione, Ord. n. 30998/2018⁹⁴, chiarisce che il medico non è obbligato a seguire le linee guida per la cura e l'intervento dei pazienti in quanto le sue scelte devono restare discrezionali e tali da consentirgli di valutare le situazioni cliniche caso per caso⁹⁵, decidendo (qualora lo ritenesse più opportuno) di disattendere le indicazioni fornire dalle linee guida.

"Le evidenze scientifiche sono alla base della scientificità della medicina positivista: il problema che nasce con le evidenze scientifiche definite su basi positivistiche-sperimentali è che - per loro natura - rispetto alla vasta casistica clinica, non hanno né un carattere dogmatico, né un carattere perentorio, e meno che mai, un carattere performativo; cioè NON SONO VERITÀ CERTE MA SOLO PROBABILI, PERCHÉ SUSCETTIBILI DI ESSERE FALSIFICATE DALL'ESPERIENZA SINGOLARE DEL MALATO.

In medicina, l'evidenza scientifica è tutt'altro che evidente, dal momento che va verificata e dimostrata caso per caso, contraddicendo in questo modo la sua presunta natura apodittica.

Chiamare in causa il RISK MANAGEMENT è "più semplice" e "meno complesso" e più congegnale con la cultura oggettiva dei medici, che così adeguano il problema del malato all'oggetto malattia.

Oggi è sempre più difficile per un medico aggiornarsi in tempo reale, per di più è sempre più difficile seguire regolarmente la discussione scientifica e **governare complessità che necessitano di saperi diversi**. Nelle relazioni, inoltre, le conoscenze, organizzate in evidenze scientifiche, devono fare i conti con la singolarità e la contingenza, in altre parole, con verità empiriche a volte poco prevedibili. Capita quindi che, **a volte le conoscenze sono falsificate dalla realtà.**

Per cui non si capisce perché si vuole prevenire l'evento avverso con il risk management e non prevenire l'errore che causa l'evento avverso, aiutando il medico a scegliere e a decidere meglio.

⁹⁴ <https://www.biodiritto.org/Biolaw-pedia/Giurisprudenza/Corte-di-Cassazione-sez.-III-civ.-ord.-30998-2018-linee-guida-e-responsabilita-medica>

⁹⁵ https://www.laleggepertutti.it/268733_il-medico-e-obbligato-a-seguire-le-linee-guida

È COME DIRE CHE L'ERRORE VIENE PRIMA DELLA DECISIONE.

E CHE LA DECISIONE RESTA UNA ENTITÀ INVARIANTE RISPETTO ALLA QUALE SI DEVONO GESTIRE UNICAMENTE GLI EFFETTI COLLATERALI. IL CHE NON HA SENSO”.

Associazione COMILVA Odv

Il Presidente - Claudio SIMION

claudio.simion@comilva.org