



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 3/2021

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

Versione del 18 febbraio 2021

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Versione del 18 febbraio 2021

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

Coordinatore del Gruppo: Carlo Petrini (Direttore Unità di Bioetica e Presidente Comitato Etico, Istituto Superiore di Sanità, Roma).

Componenti del Gruppo con affiliazione: Franca BENINI (*Centro regionale Veneto di Terapia del dolore e Cure palliative pediatriche, Università di Padova*); Luigi BERTINATO (*Segreteria Scientifica della Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma*); Ferdinando CANCELLI (*Fondazione F.A.R.O. Torino*); Aurelio FILIPPINI (*Ordine delle Professioni infermieristiche, Varese*); Giovanna FLORIDIA, Sabina GAINOTTI, Luciana RIVA (*Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*); Alberto GAMBINO (*Università Europea di Roma*); Ignazio GRATAGLIANO (*SIMG e Università degli Studi di Bari*); Donato GRECO (*già Direttore Laboratorio ISS, Roma e Direttore Generale della Prevenzione Ministero della Salute*); Gualberto GUSSONI (*Direttore Scientifico FADOI, Roma*); Chiara MANNELLI (*Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo, TO*); Assunta MORRESI (*Università degli Studi di Perugia*); Pierantonio MUZZETTO (*Università di Parma, OMCEO Parma, Consulta Deontologia Nazionale FNOMCeO*); Federico NICOLI (*Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Domus Salutis, Brescia*); Francesca PIERGENTILI (*Ateneo Pontificio Regina Apostolorum, Roma*); Giorgio RESTA (*Università degli Studi Roma Tre*); Valeria SALA (*Università Europea di Roma*); Claudio SARTEA (*Università di Roma Tor Vergata*)

Autori del presente documento

Carlo PETRINI (1, 2), Sabina GAINOTTI (1, 2), Stefania BELLINO (3), Maria Francesca COMETA (4), Carlo D'APRILE (2), Martina DI MARIO (4), Giovanna FLORIDIA (1, 2), Ignazio GRATAGLIANO (1), Donato GRECO (1), Chiara MANNELLI (1), Assunta MORRESI (1), Federico NICOLI (1), Roberto NISINI (3), Francesca PIERGENTILI (1), Alessandro ROSSI (5), Claudio SARTEA (1).

Revisori del presente documento

Franca BENINI (1), Ferdinando CANCELLI (1), Aurelio FILIPPINI (1), Gualberto GUSSONI (1), Pierantonio MUZZETTO (1)

(1) Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19;

(2) Unità di Bioetica, ISS;

(3) Dipartimento Malattie Infettive, ISS;

(4) Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci, ISS;

(5) Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Istituto Superiore di Sanità

Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021.

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19

2021, iv, 38 p. Rapporti ISS COVID-19 n.3/2021

La pandemia provocata dal nuovo virus SARS-CoV-2 spinge a sperimentare e approvare nuovi vaccini in tempi brevi. Il rapporto enuclea i criteri di etica che devono essere rispettati in tale contesto. Sono descritti gli aspetti scientifici e metodologici alla base della sperimentazione di vaccini, gli aspetti regolatori, le procedure adottate per ridurre i tempi necessari per concedere le autorizzazioni. Si evidenziano la necessità di non derogare al rigore nella metodologia e i requisiti di etica che devono essere sempre garantiti, anche in condizioni di emergenza.

Istituto Superiore di Sanità

Ethical aspects in the testing of anti-COVID-19 vaccines. Version of February 18, 2021.

ISS Bioethics COVID-19 Working Group

2021, iv, 38 p. Rapporti ISS COVID-19 n. 3/2021 (in Italian)

The pandemic caused by the new SARS-CoV-2 virus is driving the need to test and approve new vaccines quickly. The report enucleates the ethical criteria that must be respected in this context. It describes the scientific and methodological aspects underlying the experimentation of vaccines, the regulatory aspects, the procedures adopted to reduce the time needed to grant authorizations. It highlights the need to not deviate from the rigor of the methodology and the ethical requirements that must always be guaranteed, even in emergency conditions.

Un ringraziamento particolare, per l'intenso e accurato lavoro, a: Dott.ssa Sabina Gainotti, per la redazione del testo; Dott.ssa Cristina Morciano e alla Dott.ssa Elena Toschi, del Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca (ISS), per i preziosi suggerimenti dati; Dott. Carlo D'Aprile, per l'adeguamento della forma editoriale e grafica.

Per informazioni su questo documento scrivere a: carlo.petrini@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2021
viale Regina Elena, 299 -00161 Roma



Indice

Prefazione.....	iii
Introduzione	1
1. Sperimentazione dei candidati vaccini anti-COVID-19	3
1.1. La sperimentazione in ambito vaccinale.....	3
1.2. Peculiarità delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID 19	5
1.3. Valutazione di sicurezza ed efficacia: dalla sperimentazione pre-clinica alla sperimentazione clinica dei candidati vaccini.....	7
1.4. Valutazione di sicurezza ed efficacia: sperimentazioni cliniche.....	9
1.4.1. Popolazioni Target	9
1.4.2. Esiti o <i>Endpoint</i>	10
1.4.3. Durata del follow-up e monitoraggio degli eventi avversi	11
2. Aspetti giuridici e regolatori.....	13
2.1. Scenario tecnico in contesto emergenziale: armonizzazione e collaborazione internazionale	13
2.1.1. Collaborazione tra Agenzie regolatorie e il ruolo di ICMRA	13
2.1.2. Procedure adottate in Europa	13
2.1.3. Procedure adottate negli USA.....	16
2.1.4. Procedure adottate dalla World Health Organization	17
2.1.5. Procedure adottate in Italia	17
3. Criteri di etica per la sperimentazione di vaccini anti-COVID-19	19
3.1. Cenni ai criteri generali di etica della sperimentazione.....	19
3.2. Etica della ricerca in emergenza e vaccini COVID-19.....	21
3.3. Sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 e uso del placebo	21
3.3.1. Prosecuzione degli studi in corso.....	22
3.3.2. Progettazione dei nuovi studi	24
3.4. Partecipazione dei volontari e consenso informato	24
3.5. Challenge studies	25
4. Punti in evidenza.....	30
4.1. Progettazione, valutazione e conduzione dello studio.....	30
4.2. Rischi e potenziali benefici	30
4.3. Uso del placebo.....	30
4.4. Fattibilità	31
4.5. Selezione dei partecipanti	31
4.6. Informazione e consenso	31
4.7. Incentivi, benefici finanziari e costi	32
4.8. Impatto sulla comunità.....	32
4.9. Possibilità di generalizzare dati e risultati.....	32
4.10. Diffusione di dati e risultati.....	32
4.11. Impatto economico	32
Bibliografia.....	33

Prefazione

In una lettera del 14 maggio 1796 Edward Jenner racconta i suoi esperimenti di vaccinazione, iniziati nel 1749. In una sequenza di sperimentazioni, durante l'intera seconda metà del secolo, egli iniettò siero proveniente da pustole di pazienti affetti da vaiolo umano e sieri da vaiolo bovino in varie persone, tra cui suo figlio di otto anni di età Edward jr, altri bambini e alcuni servitori. Edward jr. mostrò segni di ritardo nello sviluppo mentale, crebbe malaticcio e morì ventunenne. Nel 1798 Jenner pubblicò "An Inquiry into the Causes and the Effects of the *Variole vaccinae*, a Disease known by the Name of Cow Pox". La teoria di Jenner fu dapprima oggetto di scherno, ma dopo due anni era già ampiamente accettata.*

Tuttavia, nessuno fece osservazioni a proposito del coinvolgimento di persone vulnerabili. Gli esperimenti di Jenner inaugurarono l'epoca dei vaccini e segnarono una svolta epocale nella storia della medicina. Oggi gli esperimenti di Jenner sarebbero inammissibili. Dobbiamo, allora, rimpiangere i tempi in cui l'assenza di regole concedeva libertà per qualsiasi atto medico? L'etica ha imposto una corazza alla ricerca scientifica? Certamente no: occorrono criteri di etica e rigore scientifico. La sperimentazione con esseri umani, infatti, può essere lesiva dei diritti e dei valori della persona: due secoli dopo Jenner, Jean Bernard, Presidente del *Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé* francese, scriveva che "la ricerca sulla persona è moralmente necessaria e necessariamente immorale".

Il ricercatore e il medico sicuri della loro scienza sono ridicoli quanto il Dottor Purgon che, ne "Il malato immaginario", Molière descrive come "un medico dalla testa ai piedi, un uomo che ha fiducia nelle sue norme più che in qualsiasi dimostrazione matematica e che giudicherebbe un delitto il volerle verificare. Egli non vede niente di oscuro nella medicina, niente che si possa mettere in dubbio, niente di difficile".

La pandemia di COVID-19 ha reso urgente la necessità di disporre di vaccini, oltre che di terapie, efficaci. Il tema dei vaccini è molto vasto e impegnativo: include la ricerca, la produzione, la distribuzione, l'inquadramento in programmazioni complete per affrontare la situazione sanitaria.

Nel presente rapporto il Gruppo di Lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità "Bioetica COVID-19" non affronta l'intero panorama delle problematiche di etica che riguardano i vaccini (dalla ricerca, alla produzione, alla distribuzione, all'allocazione e alla programmazione di sanità pubblica), bensì approfondisce soltanto gli aspetti di etica riguardanti specificamente la sperimentazione clinica. In un contesto in cui si preme per concludere le sperimentazioni con la massima celerità possibile, occorre evitare ritardi nelle procedure autorizzative, ma è doveroso anche non cedere sul rigore nella metodologia scientifica: è importante arrivare presto, ma è ancor più importante arrivare bene.

Sotto la pressione della pandemia, per le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 si sono adottate procedure impensabili fino a poco tempo prima (es. velocizzazione dei tempi nelle procedure regolatorie) e previste pratiche del tutto eccezionali nell'ambito della sperimentazione umana (es. "challenge studies", con

* La "variolizzazione" non fu, però, invenzione di Edward Jenner: era già praticata da secoli. Nel XVI secolo era largamente in uso in Cina. Nel 1661 essa fu determinante nella storia della dinastia Qing. Il vaiolo, ampiamente diffuso nella popolazione Manchu, causò la morte dell'imperatore Fu-lin. Suo figlio K'ang Hsi contrasse il vaiolo nell'infanzia e sopravvisse. Ciò lo rese preferito rispetto ai fratelli, i quali, non avendo contratto la malattia, erano più vulnerabili. Per questo motivo K'ang Hsi divenne imperatore. Assunto il potere, organizzò una campagna di variolizzazione in tutte le sue truppe, e fece sottoporre alla pratica anche suo figlio. La variolizzazione fu praticata per secoli in varie parti del mondo, e specialmente in Turchia. Lady Mary Worley Montague, moglie dell'ambasciatore inglese nel Paese, promosse la pratica in Inghilterra. I suoi sforzi indussero la famiglia reale a sottoporsi alla pratica e ad effettuare il cosiddetto "Newgate experiment" che coinvolse sei prigionieri di Newgate. Tra il 1721, anno del "Newgate experiment", e il 1738, i medici inglesi sottoposero 897 persone a variolizzazione.

deliberata infezione dei volontari sani partecipanti). Tali innovazioni lasceranno un segno nelle modalità di esecuzione delle sperimentazioni anche dopo l'emergenza. Quanto presentato e discusso nel presente Rapporto, dunque, ha una valenza, soprattutto sotto il profilo etico, che va oltre la pandemia al momento in atto, e non si limita a riflettere sui vaccini attualmente in studio o da poco validati.

Il Gruppo di Lavoro include esperti, interni e esterni all'ISS, che coprono molteplici aree disciplinari, oltre la bioetica: sanità pubblica, epidemiologia, medicina clinica, giurisprudenza, biodiritto, scienze infermieristiche, filosofia, pediatria, cure palliative, e altre. Grazie alla molteplicità di competenze, il Gruppo di Lavoro "Bioetica COVID-19" ha prodotto documenti su varie tematiche di etica poste dalla pandemia.

Per approfondire gli aspetti di etica riguardanti la sperimentazione clinica di vaccini anti-COVID-19, il Gruppo di Lavoro si è avvalso della collaborazione di esperti di varie strutture dell'ISS: il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, il Dipartimento di Malattie Infettive, il Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca.

L'auspicio è che il Rapporto sia di aiuto a chi programma, valuta, esegue o partecipa a sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19.

Si è, però, adottato uno stile semi-divulgativo, con lo scopo e la speranza di offrire anche ai cittadini un testo accessibile per approfondire la tematica.

Carlo Petrini
Coordinatore del Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19
Direttore dell'Unità di Bioetica e Presidente del Comitato Etico
Istituto Superiore di Sanità

Introduzione

Nell'ambito della pandemia di COVID-19, la centralità, sempre più preponderante, assunta dalla ricerca di un vaccino affonda le radici nell'opinione, ampiamente condivisa dal mondo scientifico, che tale aspetto rappresenti un passaggio necessario e indispensabile per il contenimento del virus nel minor tempo possibile, con tutti i benefici sanitari, economici e sociali ad esso associati. Tale consapevolezza ha comprensibilmente generato una pressione, a livello globale, volta all'accelerazione della ricerca e delle sperimentazioni per il vaccino, sollevando implicazioni scientifiche ed etiche urgenti e rilevanti.

I criteri basilari dell'etica della sperimentazione clinica riguardano in particolare il valore e la validità scientifica, il bilanciamento tra rischi e benefici, il rispetto delle persone, il primato del bene della persona rispetto agli interessi di avanzamento delle conoscenze, il rispetto del consenso, l'equa selezione dei partecipanti, la revisione indipendente.

Oltre alle problematiche che caratterizzano ogni sperimentazione, le sperimentazioni sui vaccini ne presentano di ulteriori, derivanti, per esempio, dallo scopo preventivo, e non strettamente terapeutico, del prodotto in studio.

La pandemia di COVID-19, a sua volta, presenta ulteriori peculiarità rispetto ad altre situazioni, derivanti in particolare dall'attesa, nel mondo intero, di avere il più presto possibile la disponibilità di un vaccino efficace: nell'epoca della "Vaccine hesitancy", ora vi sono grandi aspettative nei vaccini anti-COVID-19, e la revisione delle procedure regolatorie per i candidati vaccini anti-COVID-19 avviene sotto un'intensa pressione clinica, economica e politica.

La pressante attesa ha indotto anche a prevedere pratiche che, solitamente, sarebbero escluse, quali i "challenge studies", nei quali un gruppo di volontari è infettato deliberatamente. Sono anche stati realizzati protocolli in cui i partecipanti ricevono pagamenti.

Le numerose sperimentazioni in corso sono tra loro eterogenee non soltanto per le fasi di avanzamento, ma anche perché si basano su approcci diversi, alcuni dei quali innovativi rispetto ai vaccini finora in uso. Tutte sono accomunate, però, da due obiettivi principali: ridurre la probabilità di ammalarsi gravemente, e prevenire l'infezione interrompendo la trasmissione della malattia.

Sebbene, al fine di un adeguato inquadramento scientifico, si faccia cenno anche alla sperimentazione pre-clinica e a problematiche di gestione, allocazione, organizzazione della sanità pubblica, il presente Rapporto riguarda specificamente la sperimentazione clinica, e non quanto la precede e la segue.* Tuttavia, inevitabilmente il tema si intreccia con quesiti che vanno anche oltre la sperimentazione e che riguardano, per esempio, la brevettazione, l'informazione e molti altri.

L'inquadramento di etica proposto nel presente Rapporto è inserito in una enunciazione dei requisiti scientifici: il rigore nella metodologia scientifica è, infatti, il primo requisito di eticità.

In una prospettiva di etica più vasta, il tema è meritevole di particolare attenzione perché pone in discussione alcuni tratti caratteristici della ricerca biomedica dei nostri giorni: nell'epoca della medicina di precisione, in cui si mira ad ottenere farmaci il più possibile personalizzati per le caratteristiche del singolo individuo, ora si torna a una ricerca che mira ad ottenere un trattamento il più possibile universale. Dopo alcuni decenni in cui si è molto enfatizzata l'autonomia individuale come cardine dell'etica clinica, la pandemia ha reso le persone e le comunità più sensibili alle dinamiche di popolazione e agli interessi collettivi, oltre che individuali: analizzando la situazione determinata dalla pandemia, Craig Klugman

* L'eventuale utilizzo di linee cellulari provenienti da feti umani derivanti da aborto volontario, nelle sue criticità metodologiche ed etiche, non è oggetto del presente Rapporto.

(Klugman, 2020) evidenzia che “la bioetica si è spinta troppo in là nella direzione dell’individuo e ha bisogno di una svolta verso l’importanza della comunità e del bene comune”, e Ruth Chadwick (Chadwick, 2020) richiama alla solidarietà come valore importante nella bioetica.

Il rapporto è pubblicato mentre si affaccia la disponibilità dei primi vaccini sperimentati a partire dai mesi immediatamente successivi all’inizio della pandemia. Ciò, tuttavia, non rende il rapporto intempestivo: numerose sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 proseguiranno e ne verranno avviate nuove, con lo scopo non solo di rendere disponibili vari tipi di vaccino, ma anche di affrontare le nuove varianti che nel tempo compaiono e si diffondono. La disponibilità dei primi vaccini rimarca la necessità di una riflessione sull’etica delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 che si stanno concludendo, che sono tuttora in atto e che seguiranno, e su quelle che proseguono o che verranno in futuro intraprese in circostanze analoghe.

1. Sperimentazione dei candidati vaccini anti-COVID-19

Elementi principali

- Le vaccinazioni di massa hanno l'obiettivo di proteggere le popolazioni da malattie infettive e salvare vite umane. I vaccini devono possedere requisiti tali da risultare sicuri ed efficaci in quanto vanno somministrati a soggetti non infetti e spesso sani.
- Gli effetti devastanti della pandemia di COVID-19 hanno determinato una richiesta pressante da parte del mondo intero per giungere in tempi molto brevi alla identificazione di un'efficace vaccinazione protettiva per il più ampio numero di soggetti; al tempo stesso, parte dell'opinione pubblica ha sollevato il dubbio che in nome di un risultato il più rapido possibile si possa mettere a rischio il rigore scientifico della sperimentazione.
- La risposta alla pressante richiesta di disponibilità di vaccini su larga scala ha determinato una contrazione dei tempi della sperimentazione del vaccino anti-COVID-19, mantenendo il rispetto dei requisiti previsti per gli studi convenzionali, grazie all'applicazione di strategie di salvaguardia della sicurezza, che hanno consentito di superare gran parte dei limiti intrinseci dell'accelerazione e supportare l'evidenza scientifica sulla sicurezza.

1.1. La sperimentazione in ambito vaccinale

A distanza di molti mesi dall'identificazione di SARS-CoV-2 non sono ancora disponibili terapie specifiche per il trattamento della malattia provocata da questo virus (COVID-19). Inoltre, la velocità di diffusione della malattia e il mancato esaurimento della pandemia, che si sperava potesse verificarsi in base al confronto con la recente storia epidemica della Sindrome respiratoria acuta grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) e della Sindrome respiratoria medio-orientale (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS), hanno indirizzato la comunità scientifica e l'industria a identificare nella profilassi vaccinale lo strumento potenzialmente più efficace nella lotta a COVID-19.

Anche i vaccini, come ogni altro farmaco, sono sviluppati seguendo le classiche fasi della sperimentazione pre-clinica e clinica. Prima di essere considerato per uso umano, ogni prodotto medicinale deve essere sottoposto ad una serie di test per valutarne l'attività e la tossicità sia *in vitro* sia *in vivo* in modelli animali.

Tutti gli studi condotti *in vitro*, *in vivo* sull'animale ed *ex vivo*, sono definiti studi "non-clinici" e accompagnano parallelamente lo sviluppo clinico di un medicinale, ivi compreso un vaccino.

Di questi, quelli "pre-clinici" sono condotti prima della sperimentazione clinica di Fase 1 *First In Human* (FIH).

Terminata la fase pre-clinica ha inizio la vera e propria sperimentazione clinica sull'uomo che prevede 3 Fasi di sviluppo:

- **Fase 1.** Prima somministrazione del vaccino sull'uomo per valutare la tollerabilità e la sicurezza del prodotto (il numero dei soggetti coinvolti è molto ridotto);
- **Fase 2.** Se la Fase 1 ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato ad un numero maggiore di soggetti (nell'ordine delle centinaia) per valutare la risposta immunitaria prodotta, la tollerabilità, la sicurezza e definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati;

- **Fase 3.** Se la Fase 2 ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato a un numero elevato di persone (nell'ordine delle migliaia) allo scopo di valutare la reale funzione preventiva del vaccino, dunque l'efficacia. Questi sono studi controllati (i soggetti trattati con il vaccino in studio sono confrontati solitamente con quelli riceventi il placebo) e randomizzati (la suddivisione dei soggetti fra l'uno e l'altro braccio dello studio avviene in maniera casuale). Questa tipologia di studi rappresenta lo strumento più solido del metodo scientifico per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un prodotto medicinale, inclusi i vaccini.

Se tutte le fasi hanno dato esito favorevole, il vaccino viene autorizzato dalle autorità sanitarie competenti e quindi registrato: solo a questo punto si procede alla produzione e distribuzione su larga scala.

- Gli studi di **Fase 4** (post-autorizzativi) vengono condotti dopo la commercializzazione e hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso, di valutarne l'utilizzo in particolari sottogruppi di popolazione e condizioni patologiche, di verificarne il rapporto beneficio/rischio rispetto alla malattia.

Diversamente dalla maggioranza delle sperimentazioni cliniche su farmaci, le sperimentazioni di vaccini non si pongono l'obiettivo di valutare una cura su persone malate, bensì di valutare l'efficacia preventiva nei confronti di un'infezione e/o malattia nelle persone sane.

Quindi, necessariamente, l'esito o "endpoint" di una sperimentazione vaccinale, in particolare le sperimentazioni di Fase 3, è il numero di nuovi casi, ovvero l'incidenza di una infezione o malattia causata da un agente contro il quale è stato costruito il vaccino nei diversi bracci di trattamento-controllo di uno studio.

L'altro fondamentale *endpoint* degli studi vaccinali di Fase 3 è l'incidenza di effetti collaterali attribuibili al vaccino: mentre gli effetti minori (febbre, dolore al sito di iniezione, rossore) si verificano nel breve periodo ed hanno una incidenza attesa di poche decine percentuali (es. 20-30%) ma non sono quelli che più interessano le popolazioni candidate alla vaccinazione, gli eventuali effetti collaterali più gravi hanno un'incidenza molto bassa e per essere rilevati richiedono l'inclusione di grandi numeri di partecipanti e di un lungo tempo di osservazione.

La maggioranza degli studi vaccinali di Fase 3 eseguiti negli ultimi cinquant'anni ha richiesto l'arruolamento di decine di migliaia di partecipanti e un tempo di conduzione di numerosi anni.

Come nelle sperimentazioni sui farmaci, anche in quelle sui vaccini, l'esito da valutare viene osservato per un tempo prestabilito, tale da poter rilevare nei diversi bracci dello studio (es. vaccino e placebo) un numero di eventi sufficiente a evidenziare differenze statisticamente significative tra i bracci stessi, come auspicato dal disegno dello studio.

Tuttavia, non tutti i partecipanti alla sperimentazione iniziano il percorso nello stesso giorno né lo terminano tutti insieme alla fine del follow-up: ogni partecipante contribuisce per un determinato periodo di tempo e l'arruolamento può durare mesi, durante i quali alcuni partecipanti potrebbero lasciare lo studio anzitempo, altri persino decedere; non tutti i partecipanti, dunque sono seguiti per un periodo di tempo di uguale durata.

Per omogeneizzare il denominatore in cui si calcola l'incidenza dell'evento, si usa il cosiddetto "**tempo/persona**", ovvero la sommatoria del tempo in cui ogni persona ha partecipato allo studio.

Mentre per gli studi di Fase 3 sui farmaci, abitualmente la frequenza dell'evento *endpoint* è relativamente elevata e generalmente espressa in percentuale, e dunque le dimensioni campionarie e il tempo di osservazione relativamente contenuti, per gli studi vaccinali, ove si valuta la differenza di incidenza della malattia tra il braccio dei soggetti vaccinati e il braccio dei ricevitori il placebo, si deve attendere che gli

eventi avvengano in un tempo più lungo: la maggioranza delle malattie infettive per le quali sono sviluppati i vaccini ha infatti una incidenza di nn casi per centomila persone/anno, e anche nel pieno dell'epidemia di COVID-19 in Italia (una situazione assolutamente straordinaria) l'incidenza si aggira su pochi casi sintomatici/mese per mille italiani.

La bassa incidenza rende meno probabile l'eventualità che un partecipante (vaccinato o con placebo) sia esposto al rischio di contagio e che dunque si verifichi un evento, e dunque richiede un tempo di osservazione più lungo.

1.2. Peculiarità delle sperimentazioni di vaccini anti-COVID 19

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 a queste difficoltà tecniche, che dilatano i tempi di conduzione degli studi, si è contrapposta l'urgenza: la mortalità per COVID è molto elevata ovunque nel mondo, e catastrofici per l'economia e i rapporti sociali sono gli effetti delle misure di distanziamento messe in atto per arginarla.

Il mondo della ricerca, l'industria, le autorità nazionali, quelle internazionali, l'economia si sono tutti mobilitati per rispondere al grido di dolore proveniente dalla società e attivare misure atte a ridurre i tempi della ricerca senza comprometterne la qualità: sono stati stipulati ricchissimi contratti di prelievi di acquisto di vaccini non ancora esistenti, sono stati attivati ingenti finanziamenti pubblici e privati per la ricerca vaccinale, sono state approvate procedure delle autorità regolatorie di emergenza per ridurre in modo consistente i tempi di approvazione dei vaccini (Ball, 2021). D'altra parte, ad oggi sono disponibili tecnologie potentissime per lo sviluppo di nuovi vaccini, al punto che numerosi costrutti vaccinali erano già pronti a marzo 2020.

Per sostenere lo sviluppo di un vaccino efficace anti-COVID-19 si sono predisposti studi sperimentali pre-clinici e clinici che valutano sia tecnologie tradizionali sia tecnologie innovative con l'intento di identificare le formulazioni più efficaci e sicure e a maggior velocità di produzione su larga scala.

Tradizionalmente, nella produzione di vaccini il microorganismo causale è reso incapace di riprodursi (inattivato) o in grado di causare solo una malattia molto lieve (attenuato) o vengono utilizzati antigeni estrattivi o ricombinanti (a subunità).

L'applicazione di strategie che hanno funzionato per virus appartenenti alla stessa famiglia virale (SARS-CoV e MERS-CoV) e contro Ebola e Zika Virus (ZIKV), ha consentito una rapida progettazione di vaccini candidati contro COVID-19, fornendo informazioni sugli aspetti dell'immunità che possono essere importanti per la protezione e caratteristiche che meritano attenzione circa la sicurezza del vaccino (Diamond, 2020).

Alcuni vaccini messi a punto contro COVID-19 sono stati invece realizzati utilizzando sequenze di acidi nucleici che codificano molecole specifiche di SARS-CoV-2. In certi casi la sequenza genetica del virus viene veicolata utilizzando liposomi (mRNA in piccolissime vescicole lipidiche) oppure sostituendo, con strumenti di ingegneria genetica, quella di un altro virus inattivato (es. DNA in caso di adenovirus, RNA nel caso del morbillo). Una volta inoculati nell'uomo, questi veicoli consentono alla sequenza genetica che codifica molecole specifiche di SARS-CoV-2 di entrare nelle cellule e di essere utilizzata per la sintesi della proteina verso cui si intende indurre una risposta anticorpale e cellulare specifica (Callaway, 2020a).

I vaccini a mRNA sono privi del teorico rischio di integrazione nel genoma del ricevente che è stato ipotizzato per i vaccini a DNA. L'mRNA infatti entra direttamente nel citoplasma delle cellule tramite le microparticelle usate come veicoli, come i liposomi, dove viene utilizzato nel reticolo endoplasmatico rugoso per la sintesi della proteina che codifica, in questo caso la proteina Spike di SARS-CoV-2, e viene successivamente degradato.

Insomma un vaccino "digitale" che non inietta antigeni, ma soltanto l'informazione per costruirli.

Una tecnica già in uso nella biologia umana, ma nuova nella vaccinologia: il loro brillante successo apre una pagina inedita nella costruzione di vaccini e altre terapie che potrebbe riscrivere in tempi brevi l'intera logica di produzione dei vaccini.

L'applicazione di biotecnologie altamente specializzate e la conoscenza di piattaforme vaccinali già utilizzate hanno impattato quindi in modo peculiare sullo sviluppo del vaccino contro SARS-CoV-2 dovendo garantire le risposte che fino a pochi anni fa potevano essere ottenute solamente attraverso le tempistiche previste per lo sviluppo "canonico" di un vaccino.

Concludendo, ai fini dello sviluppo di vaccini anti-COVID-19 si stanno utilizzando i seguenti principali approcci, sia tradizionali, sia basati su differenti piattaforme tecnologiche:

- utilizzo di vettori virali, come adenovirus umani o di altri primati, modificati per non causare malattie ma codificanti la proteina spike di SARS-CoV-2;
- utilizzo di proteine virali ricombinanti (subunità) come la spike di SARS-CoV-2 o alcuni suoi domini con diversi adiuvanti;
- utilizzo di peptidi (porzioni di proteina spike di SARS-CoV-2);
- utilizzo di mRNA o DNA codificanti per la proteina spike di SARS-CoV-2 veicolati con particelle simil virali (*Virus-Like Particles*, VLP), liposomi o *gene-gun*;
- utilizzo di VLP;
- utilizzo di SARS-CoV-2 inattivato;
- utilizzo di SARS-CoV-2 vivo attenuato.

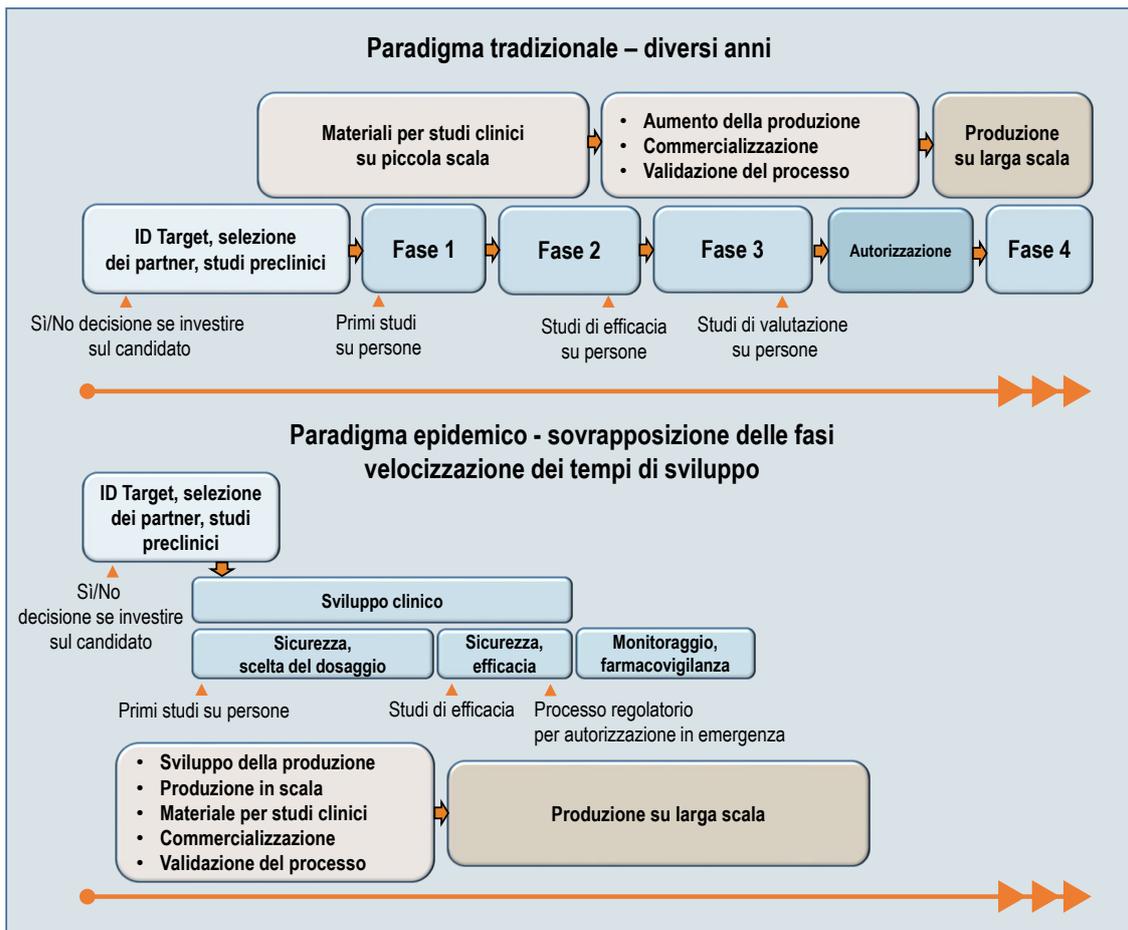
Dopo aver completato le fasi 1 e 2 della ricerca clinica, su alcuni vaccini sono stati avviati grandi studi di efficacia con un tempo medio di follow-up per ciascun partecipante di pochi mesi.

La novità forse più dirompente nel paradigma di sviluppo dei vaccini anti-COVID è stata l'anticipazione dei tempi della produzione su larga scala del vaccino ad una fase antecedente all'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino stesso, operazione con un notevole rischio di perdite economiche in caso di fallimento degli studi in corso (Figura 1).

L'ottimizzazione dei tempi di sviluppo, sperimentazione, valutazione e produzione del vaccino rappresenta un indubbio vantaggio per la collettività, poiché permette di rendere disponibili in tempi brevi quantitativi importanti di prodotto per la vaccinazione di molte persone.

Le attuali strategie messe in atto per valutare la sicurezza dei vaccini, in particolare il grande numero di soggetti testati, consentono di superare in gran parte i limiti intrinseci della velocizzazione e supportare la solidità delle evidenze scientifiche (Kostoff *et al.*, 2020).

Rispetto alla brevità del tempo di osservazione si è rimediato con l'inclusione di grandissimi numeri di partecipanti, dell'ordine di decine di migliaia. Insieme all'elevatissima incidenza dell'evento (malattia da COVID-19, che imperversa il mondo dall'inizio del 2020), queste due misure hanno consentito di avere al numeratore dei risultati finali un congruo numero di eventi per ciascun braccio degli studi e al denominatore una quantità di tempo/persona molto elevata: teoricamente la partecipazione di cinquantamila persone osservate per un tempo medio di tre mesi produce un tempo di centocinquantamila mesi persona equivalenti ad un follow-up di oltre seimila persone per due anni. Certo, vi possono essere condizioni che non rendono completamente veritiera questa equazione, ma anche le attuali condizioni di altissima incidenza possono offrire una tale omogeneità degli eventi da rendere approvabili questo tipo di studi.



Modificato da: Lurie et al., 2020a

Figura 1. Paradigmi per lo sviluppo di vaccini

Alla luce delle suddette considerazioni, la corsa allo sviluppo del vaccino pone una serie di importanti questioni etiche, relative alla novità dell'approccio adottato per lo sviluppo di alcuni vaccini, e dei possibili effetti del nuovo approccio nel lungo periodo. Altre questioni fondamentali riguardano la valutazione della sicurezza ed efficacia del vaccino nella fase pre-clinica e in quella clinica (Schwartz, 2020; Shah, 2020; Jiang, 2020).

1.3. Valutazione di sicurezza ed efficacia: dalla sperimentazione pre-clinica alla sperimentazione clinica dei candidati vaccini

La sicurezza di un medicinale deve essere sempre valutata in tutti gli studi condotti pre- e post-autorizzazione. La considerazione principale da fare circa la valutazione di questo aspetto nei vaccini è che questa segue le stesse disposizioni vigenti per le altre categorie di medicinali. La valutazione della sicurezza nei soggetti arruolati rimane perciò l'obiettivo primario delle sperimentazioni cliniche e in particolare il focus principale della Fase 1 - FIH.

Per sostenere l'avanzamento dello sviluppo di un vaccino, è necessario che vengano condotti, fin dalla fase di pre-clinica, studi di farmacodinamica (*Pharmacodynamics*, PD) per valutare l'immunogenicità, effettuati su modelli animali predittivi e definiti studi di *proof of concept*. In base alla tipologia di risposta

indotta, è possibile ottenere informazioni sul tasso di sieroconversione e la media geometrica dei titoli anticorpali (WHO, 2005; WHO, 2016a).

L'ampiezza dei dati non-clinici a supporto della sicurezza dipende dal costrutto del vaccino, dai dati disponibili per il costrutto e dai dati dei prodotti strettamente correlati. In particolare, i parametri che devono essere necessariamente considerati sono la rilevanza della specie (deve essere in grado di sviluppare una risposta immunitaria sovrapponibile a quella umana), la tipologia di ceppo, la schedula di dosaggio (per determinare la dose che induce il picco di produzione anticorpale), la modalità di somministrazione del vaccino e il tempo di valutazione degli *endpoint*. Potrebbero essere inoltre necessarie indagini supplementari per supportare esigenze specifiche come ad esempio: i) indagini immunologiche speciali, per indagare il meccanismo di un effetto osservato in seguito a somministrazione del vaccino; ii) studi di biodistribuzione dei costrutti; iii) studi di tossicità sullo sviluppo se la popolazione target comprende donne in gravidanza e donne in età fertile; iv) studi di genotossicità e cancerogenicità, per particolari componenti del vaccino come nuovi adiuvanti e additivi.

Decisive considerazioni pre-cliniche di carattere regolatorio in merito allo sviluppo del vaccino per il trattamento di COVID-19 sono emerse in sede del primo workshop del 18 marzo 2020 della coalizione internazionale di esponenti provenienti dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo¹, la *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) (<http://www.icmra.info/drupal/en>) (ICMRA, 2020a), durante il quale particolare rilievo è stato dato ai seguenti due punti di discussione:

1. Necessità di disporre dei dati pre-clinici necessari a supportare il passaggio agli studi FIH

Per accelerare lo sviluppo di un vaccino anti-COVID-19 prodotto utilizzando una piattaforma già in uso, occorre prendere in considerazione l'opportunità di sfruttare le conoscenze accumulate per la tecnologia in oggetto. Per consentire l'avvio di studi clinici del costrutto candidato, è possibile, pertanto, utilizzare i dati tossicologici e clinici già noti per vaccini prodotti con tecnologie sovrapponibili, oltre ad avere un'adeguata caratterizzazione CMC (*Chemistry, Manufacturing and Control*) a supporto della qualità e sicurezza. Il produttore del vaccino deve quindi fornire una giustificazione sulla base della quale ritiene di non dover condurre alcuni studi pre-clinici come quelli tossicologici, prima di procedere alle prove cliniche FIH. Gli esperti delle autorità regolatorie concordano inoltre con la possibilità di effettuare valutazioni dell'efficacia di vaccini anti-COVID-19, parallelamente agli sviluppi clinici, in validati modelli pre-clinici esposti a *challenge* virale (studi che si basano su una infezione intenzionale indotta nell'animale che viene esposto al virus al fine di poter studiare l'effetto protettivo del vaccino preventivamente somministrato), previo un forte razionale giustificato da dati *in vitro* e da studi volti a caratterizzare negli animali almeno la risposta immunitaria indotta dal candidato vaccino (ICMRA, 2020a).

2. Necessità di affrontare il rischio teorico della possibilità di un ritorno della patologia a seguito della somministrazione del vaccino inducente formazione di anticorpi che aumentano l'infezione (fenomeno definito *Antibody Dependent Enhancement*, ADE)

In considerazione dell'urgenza emersa di dover procedere agli studi FIH con il candidato vaccino, è riconosciuta all'unisono dai regolatori dell'ICMRA l'importanza delle strategie di mitigazione del rischio associato alla somministrazione del vaccino. È possibile infatti che si verifichi una maggiore severità dei sintomi a causa di ADE, fenomeno osservato per i vaccini contro Dengue, MERS, SARS. Anche se ci sono limiti nelle attuali conoscenze e comprensione del rischio di incremento, l'effetto ADE è di fatto un ostacolo nello sviluppo del vaccino candidato, circostanza speciale che deve essere valutata in base alle conoscenze scientifiche disponibili che può includere l'uso di modelli animali pertinenti attualmente in fase di sviluppo. Gli studi su modelli animali sono considerati parimenti

¹ Sul ruolo di ICMRA vedi anche il par. 2.1.1.

importanti per comprendere questo potenziale rischio indotto; è necessario tuttavia riconoscere, fra i modelli sperimentali attualmente disponibili e rilevanti per il COVID-19, che esiste una disponibilità limitata di primati non umani e che non è possibile richiedere tali studi per ogni candidato al vaccino anti-COVID-19 prima degli studi FIH, ritardando conseguentemente in modo significativo lo sviluppo clinico (ICMRA, 2020a).

Sebbene non unanimi, i regolatori concordano comunque sul fatto che alcuni costrutti di vaccini per i quali esiste un supporto adeguato dalle conoscenze sulla risposta immunitaria suscitata, possano essere autorizzati a procedere agli studi FIH senza prima aver completato studi sugli animali per valutare il potenziale rischio di incremento della malattia mettendo in campo adeguate strategie di mitigazione del rischio. Nel caso in cui gli studi clinici FIH siano autorizzati a procedere in assenza di studi pre-clinici, questi ultimi dovrebbero essere condotti in parallelo con gli studi clinici in modo che i dati siano disponibili prima di arruolare un gran numero di soggetti umani in Fase 2 e 3.

Le strategie di mitigazione del rischio da prendere in considerazione per le sperimentazioni cliniche FIH comprendono l'arruolamento di giovani adulti sani, un adeguato consenso informato per garantire che i soggetti siano consapevoli dei rischi teorici, un attento follow-up sulla sicurezza e un monitoraggio frequente.

La continua evoluzione del contesto emergenziale comporta un incessante aggiornamento delle decisioni prese; infatti nel secondo workshop dell'ICMRA tenutosi nel luglio 2020 (ICMRA, 2020b), è stata confermata la necessità di avere a disposizione: i) i dati non clinici di caratterizzazione della risposta immunitaria indotta dal vaccino, derivati da studi su modelli animali vaccinati con dosi clinicamente rilevanti del candidato vaccino anti-COVID-19; ii) la valutazione dei marcatori immunitari di malattie respiratorie potenziate (*Enhanced Respiratory Disease*, ERD).

I dati preliminari derivati da studi su modelli animali condotti fino ad oggi per valutare il potenziale di ERD indotta, non mostrano prove di un rischio di ERD, sebbene si preveda che ulteriori dati relativi a questo problema saranno prossimamente disponibili. In generale, il passaggio agli studi clinici di Fase 3 viene determinato caso per caso e dipende dallo specifico costrutto del vaccino anti-COVID-19 e dalla totalità dei dati pre-clinici e clinici disponibili per questo costrutto (ICMRA, 2020b).

1.4. Valutazione di sicurezza ed efficacia: sperimentazioni cliniche

In seguito alla fase pre-clinica e agli studi di Fase 1 (FIH) e Fase 2, volti a valutare la tollerabilità e sicurezza del prodotto e a definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati, gli studi di Fase 3, se disegnati, condotti e analizzati rigorosamente, sono in grado di offrire informazioni affidabili sull'efficacia di un intervento a sostegno di decisioni in ambito regolatorio, clinico e di sanità pubblica.

1.4.1. Popolazioni Target

La valutazione della sicurezza e dell'efficacia del vaccino anti-COVID-19 nella fase avanzata dello sviluppo clinico dovrebbe includere tutte le diverse fasce di popolazione, poiché aiuta a garantire che i vaccini siano sicuri ed efficaci nelle popolazioni indicate come future beneficiarie del vaccino (EMA 2007; FDA, 2020a). In particolare andrebbero garantiti:

- adeguata rappresentanza di individui anziani e individui con comorbidità;
- rappresentanza di diverse popolazioni etniche;
- rappresentanza della popolazione pediatrica;

Sono, inoltre, incoraggiati programmi di sviluppo che potrebbero supportare l'inclusione di donne incinte e donne in età fertile che non stiano attivamente evitando la gravidanza.

Anche se i disegni degli studi di Fase 3 sono generalmente concepiti per valutare l'efficacia vaccinale complessiva e non specifica per sottogruppi, poiché spesso non hanno una potenza sufficiente per poterlo dimostrare, è importante verificare che l'effetto del vaccino sia coerente tra diversi sottogruppi di partecipanti, soprattutto per classe di età e livelli di rischio.

Le categorie considerate a maggior rischio di progressione di malattia grave per COVID-19 sono rappresentate dalla popolazione anziana ≥ 65 anni e da coloro che presentano alcune comorbidità tra cui diabete, malattia polmonare cronica, obesità grave, malattia cardiovascolare significativa, malattia del fegato, infezione da HIV.

1.4.2. Esiti o *Endpoint*

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. Le variabili secondarie sono misurazioni di supporto relative all'obiettivo primario ma comunque rilevanti.

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19, l'EMA (*European Medicines Agency*) indica la malattia COVID-19 di qualsiasi gravità confermata in laboratorio come *endpoint* primario per valutare l'efficacia preventiva, cioè la capacità del vaccino di prevenire infezioni sintomatiche e quindi clinicamente evidenti. Raccomanda, inoltre, di raccogliere sufficienti informazioni anche per valutare l'efficacia del vaccino nei confronti delle forme gravi di COVID-19 (EMA, 2020a). Sulla stessa linea è la FDA (*Food and Drug Administration*), che però offre un certo grado di discrezionalità nella scelta, includendo anche l'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio come *endpoint* primario accettabile. Inoltre offre una definizione di caso sia per forme lievi/moderate che gravi della malattia secondo una lista di segni e sintomi, con l'obiettivo di facilitare l'armonizzazione degli studi futuri di efficacia comparativa dei diversi vaccini (FDA, 2020a). Un aspetto questo considerato anche dalle linee guida dell'ICMRA (ICMRA, 2020b).

La dimostrazione della presenza di anticorpi specifici per SARS-CoV-2 è attualmente considerata un *marker* di esposizione, ma non necessariamente di protezione. Non è, infatti, ancora chiaro quale titolo di anticorpi neutralizzanti sia sufficiente a fornire protezione contro successive infezioni o malattie. Pertanto, sebbene la valutazione dell'immunogenicità sia una componente importante nello sviluppo di un vaccino, l'obiettivo dei programmi di sviluppo rimane la prova diretta dell'efficacia nel proteggere dalla malattia (Mehrotra *et al.*, 2020).

L'analisi primaria di efficacia dovrebbe essere limitata ai partecipanti allo studio che erano sieronegativi per il virus al tempo basale, poiché è importante dimostrare che il vaccino protegge i soggetti che probabilmente non erano stati esposti al virus in precedenza (EMA, 2020a; FDA, 2020a). Le analisi secondarie di efficacia dovrebbero includere una stima della protezione contro la malattia sintomatica nei partecipanti allo studio indipendentemente dal fatto che fossero sieronegativi o sieropositivi per SARS-CoV-2 al basale. Gli studi, inoltre, dovrebbero valutare l'efficacia del vaccino contro la malattia grave, e raccogliere dati sull'acquisizione di SARS-CoV-2 senza sintomi clinici per fornire una stima della prevenzione dell'infezione.

Le linee guida dell'EMA e FDA raccomandano criteri di successo per l'approvazione di un vaccino di una riduzione stimata dell'*endpoint* primario di almeno il 50% nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo che riceve placebo (1- Rischio Relativo per cento), con il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della stima di almeno una riduzione del 30% (EMA, 2020a; FDA, 2020a).

1.4.3. Durata del follow-up e monitoraggio degli eventi avversi

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.

Continuare a raccogliere dati sul vaccino anti-COVID-19 anche dopo la commercializzazione sarà essenziale. Il monitoraggio dei vaccinati permetterà di confermare o meno le stime di efficacia, valutare il permanere dell'immunità e ottenere un ulteriore follow-up sulla sicurezza, consentendo una continua valutazione del rapporto beneficio/rischio.

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 (EMEA, 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).

Nel caso dei vaccini anti-COVID-19 si raccomanda un tempo mediano di follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento del regime vaccinale, che consentono l'identificazione di potenziali eventi avversi non evidenti nel periodo immediatamente successivo alla vaccinazione (Krause *et al.*, 2020a).

I dati totali degli studi pre-autorizzazione dovrebbero di solito essere sufficienti per determinare in modo affidabile la frequenza di reazioni avverse locali e sistemiche non comuni, cioè che si verificano con una frequenza compresa tra 1/100 e 1/1000 di persone vaccinate. Si potrebbero osservare differenze nel profilo di sicurezza tra alcune sottopopolazioni target. Pertanto, può essere necessario ottenere dati sufficienti per rilevare almeno eventi avversi non comuni in vari sottogruppi prima che possa essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio.

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).

Il sistema di farmacovigilanza in vigore in tutta l'Unione Europea sarà utilizzato per raccogliere e segnalare tempestivamente i dati sulle reazioni avverse durante le campagne di vaccinazione. Inoltre, è stato redatto un piano di gestione del rischio per il monitoraggio post-approvazione e una sorveglianza attiva della sicurezza non appena i vaccini verranno distribuiti, in modo che l'EMA possa agire il più rapidamente possibile qualora venga rilevato un segnale di allerta. In Italia, il sistema di sorveglianza assume nel contesto COVID-19 le caratteristiche di un incisivo strumento "attivo" di monitoraggio per la valutazione degli effetti nel tempo dei vaccini contro SARS-CoV-2, attraverso l'istituzione presso AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) del Comitato Scientifico *ad hoc* per il monitoraggio post marketing dei vaccini COVID-19

(<https://www.aifa.gov.it/-/l-aifa-istituisce-il-comitato-scientifico-per-la-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>).

L'attività di farmacovigilanza in AIFA ha dato luogo al primo rapporto di farmacovigilanza sui vaccini COVID-19, che avrà cadenza mensile (<https://www.aifa.gov.it/-/primo-rapporto-aifa-sulla-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>).

Per quanto riguarda la durata della risposta immunitaria indotta dall'infezione naturale da SARS-CoV-2, in assenza di dati definitivi sperimentali o clinici, che richiedono necessariamente tempi lunghi per poter essere consolidati, ad oggi si possono formulare solo ipotesi basate su esperienze precedenti con altri coronavirus endemici e con SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Studi sperimentali, sierologici e sieropidemiologici suggeriscono che i coronavirus, incluso il SARS-CoV-2, inducono anticorpi neutralizzanti e protettivi, ma che la protezione mediata dagli anticorpi possa essere di breve durata (pochi mesi, soprattutto nei soggetti infettati ma asintomatici), mentre le risposte immunitarie cellulari anche per altri coronavirus sono meno conosciute. Tutto questo, quindi, potrebbe generare il fenomeno delle re-infezioni nei soggetti guariti da COVID-19 e anche in caso di induzione di una risposta immunitaria con la vaccinazione, tanto da dover prevedere una strategia vaccinale specifica per COVID-19, che potrebbe comprendere rivaccinazioni (*booster*) con tempistiche da determinare sperimentalmente e in dipendenza dall'andamento globale dell'epidemia.

In altri vaccini, ad esempio contro la malaria e l'influenza stagionale, studi sperimentali e osservazionali post-registrativi hanno documentato diversi esempi di diminuzione dell'efficacia protettiva nel tempo (RTS, 2015; Ferdinands, 2017).

Gli studi osservazionali che saranno implementati durante le campagne vaccinali saranno importanti per comprendere meglio la protezione e la sicurezza a lungo termine. A tale proposito, l'EMA sta collaborando con l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) e gli Stati membri per l'implementazione di una rete Europa in grado di condurre studi di sorveglianza sulla sicurezza e studi sull'efficacia.

2. Aspetti giuridici e regolatori

Elementi principali

- Anche grazie all'impulso della *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), le agenzie regolatorie di Unione Europea, Stati Uniti e numerosi altri ordinamenti, hanno adottato provvedimenti per velocizzare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini sicuri ed efficaci.
- Anche in Italia sono stati adottati provvedimenti per velocizzare le procedure autorizzative all'avvio di sperimentazioni cliniche riguardanti COVID-19.
- In Italia, allo stato attuale, i nuovi studi riguardanti COVID-19 vengono valutati preliminarmente dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Successivamente essi sono valutati dall'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e, infine, dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

2.1. Scenario tecnico in contesto emergenziale: armonizzazione e collaborazione internazionale

2.1.1. Collaborazione tra Agenzie regolatorie e il ruolo di ICMRA

La collaborazione tra le agenzie regolatorie internazionali è sempre esistita, ma si è concretizzata a partire dal 2012 a seguito della fondazione della già citata *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA), una coalizione internazionale di esponenti provenienti dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo, che si propone di affrontare le sfide normative e di sicurezza della medicina umana attuali ed emergenti a livello globale, strategico e in modo continuo, trasparente, autorevole e istituzionale (<http://www.icmra.info/drupal/en>).

Lo scenario drammatico che si è presentato a seguito dell'avvento di SARS-CoV-2, ha condotto ad un bisogno ancora maggiore di comunicazione e confronto tra gli enti regolatori internazionali, ponendo tutti di fronte ad una comune sfida. In questo contesto l'attività dell'ICMRA è stata dedicata all'identificazione di meccanismi di semplificazione e armonizzazione dei processi regolatori e del processo decisionale con l'obiettivo di accelerare e semplificare sviluppo, autorizzazione e disponibilità di trattamenti e vaccini per COVID-19 a livello globale.

In linea con le indicazioni ICMRA numerosi Paesi hanno adottato meccanismi di flessibilità normativa volti ad ottimizzare le procedure di autorizzazione per i vaccini in studio con solide evidenze di sicurezza ed efficacia.

2.1.2. Procedure adottate in Europa

Al fine di garantire l'accesso a vaccini sicuri ed efficaci in tutta Europa, la Commissione Europea ha promosso, sin dall'inizio, un approccio coordinato delle strategie di vaccinazione, descritto nella Comunicazione "EU Strategy for COVID-19 vaccines" (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?qid=1597339415327&uri=CELEX:52020DC0245>) del 17 giugno 2020. Una delle due linee di intervento indicate nel documento riguarda l'adattamento del quadro normativo dell'Unione Europea (UE) alla situazione emergenziale, al fine di accelerare dal punto di vista delle sole procedure lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità di vaccini che rispettino standard di qualità, sicurezza ed efficacia. Come

si legge nella Comunicazione, “benché vi sia urgente bisogno di un vaccino, è essenziale che qualsiasi decisione di regolamentazione relativa alla sua autorizzazione sia supportata da dati sufficientemente solidi per garantire la sicurezza dei pazienti e l’efficacia del vaccino. Il quadro normativo dell’UE, che offre un elevato livello di protezione, prevede meccanismi di flessibilità normativa per far fronte all’urgenza”.

Fra i criteri adottati dalla Commissione Europea per decidere quali produttori di vaccini sostenere, pertanto, figura non solo la rapidità e la capacità di fornire dosi in quantità sufficienti per il 2021, ma anche la solidità dell’approccio scientifico e della tecnologia utilizzata.

La Commissione ha così previsto la procedura per l’approvvigionamento e il sostegno allo sviluppo del vaccino sperimentale: i produttori che hanno avviato o stanno per avviare una sperimentazione clinica devono darne comunicazione alla Commissione stessa. Quest’ultima concluderà accordi di acquisto preliminare con i produttori per conto degli Stati membri: essa si garantirà in tal modo il diritto di acquistare un determinato numero di dosi di vaccino in uno specifico periodo di tempo e ad un prezzo predeterminato, finanziando una parte dei costi iniziali sostenuti dai produttori di vaccini attraverso lo strumento per il sostegno di emergenza. Tale intervento è in grado di ridurre da una parte i rischi per le imprese del settore, dall’altra i tempi di produzione.

Anche gli Stati membri sono coinvolti nella procedura sin dall’inizio, partecipando alla scelta dei vaccini sperimentali: è prevista, infatti, la partecipazione di esperti, rappresentanti degli Stati membri, al Comitato Direttivo che assiste la Commissione formulando orientamenti e fornendo consulenze sugli aspetti relativi alla conclusione dell’accordo preliminare di acquisto.

Nella prospettiva della flessibilità è stato adottato il Regolamento (UE) 2020/1043 (Europa, 2020) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 luglio 2020, relativo all’esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali. Il Regolamento prevede una deroga temporanea ad alcune norme, con riferimento a sperimentazioni cliniche inerenti a medicinali contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti: in particolare è consentita una deroga alla Direttiva 2001/18/CE, sull’emissione deliberata nell’ambiente di organismi geneticamente modificati, e della Direttiva 2009/41/CE, sull’impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, eseguire studi con follow-up prospettici per un tempo adeguato

Contestualmente, in Europa è stato attivato il piano d’azione per le minacce sanitarie emergenti dell’EMA e in successione, singole strategie in ogni Stato membro atte a contenere il più possibile il diffondersi dell’epidemia (EMA, 2018).

A livello centrale, la *governance* EMA si è definita con l’istituzione, in virtù della Decisione 1082/2013/EU (Europa, 2013), di una *Task Force* EMA (COVID-ETF) (EMA, 2020b) con lo scopo di operare in caso di minaccia emergente per la salute umana coordinando azioni pertinenti su sviluppo, autorizzazione e sorveglianza di tutti i medicinali autorizzati in UE per affrontare la minaccia sanitaria.

Obiettivo principale della COVID-ETF è attingere all’esperienza della rete europea di regolamentazione dei medicinali e garantire una risposta rapida e coordinata alla pandemia COVID-19 attraverso la gestione efficiente delle attività di revisione dei prodotti e la produzione tempestiva di dati a supporto.

La *task force* è responsabile per tutte le sue attività nei confronti del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) dell’EMA. Vigono regole rigorose per garantire l’indipendenza di tutti i membri. La COVID-ETF è presieduta da EMA e composta dal presidente e vicepresidente del CHMP, del Comitato per la Sicurezza dell’Agenzia (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), del Comitato Pediatrico (*Paediatric Committee*, PDCO) e dei gruppi di lavoro pertinenti, nonché del gruppo di Coordinamento per le Procedure di mutuo Riconoscimento e Decentralizzate - Umano (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures –*

Human, CMDh) e il Gruppo di Coordinamento di Facilitazione degli Studi Clinici (*Clinical Trials Facilitation Group*, CTFG). Comprende relatori (*Rapporteurs*) e correlatori (*Co-Rapporteurs*) del CHMP per tutti i medicinali e vaccini COVID-19, nonché esperti aggiuntivi, se necessario, compresi quelli coinvolti nella revisione delle domande ricevute a livello nazionale (EMA, 2020c).

In relazione a vaccini, antivirali e altri medicinali destinati al trattamento o alla prevenzione di COVID-19, i compiti della COVID-ETF si declinano nel:

- valutare i dati scientifici disponibili sui medicinali per il trattamento di COVID-19 e identificare promettenti candidati;
- valutare i protocolli e fornire ai produttori commenti sui piani di sviluppo di medicinali COVID-19, quando non sia possibile avvalersi di una consulenza scientifica (*scientific advice*) in tempi rapidi;
- fornire supporto scientifico in collaborazione con il CTFG per facilitare gli studi clinici condotti nell'Unione Europea per i medicinali candidati più promettenti per COVID-19;
- preparare specifiche posizioni scientifiche e fornire input alle comunicazioni pubbliche;
- interagire e cooperare con gli *stakeholder*.

Le **procedure di valutazione** approntate dall'EMA per il contesto pandemico riguardano la procedura rapida definita *Fast-Track* che prevede:

1. tempi rapidi di **scientific advice**, una procedura ad hoc per l'ottenimento di solide evidenze scientifiche preliminari a supporto di un corretto avanzamento degli studi (<20 giorni vs. 40-70 giorni previsti di norma);
2. ottimizzazione dei tempi e delle modalità di richiesta di valutazione scientifica da parte del *Paediatric Committee* (PDCO), che in collaborazione con le autorità regolatorie internazionali come la FDA, valuta gli studi pediatrici in considerazione della loro complessità (≥20 giorni vs. <120 giorni previsti di norma);
3. uso dello strumento **Rolling Review** (RR) che consente all'EMA di effettuare una valutazione continua e sistematica dei dati in riferimento ad un prodotto altamente promettente. È uno degli strumenti regolatori più rilevanti che l'EMA mette in campo per accelerare la valutazione di un farmaco o vaccino promettente durante un'emergenza di salute pubblica. Normalmente, tutti i dati sull'efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale e tutti i documenti richiesti devono essere presentati nella forma completa all'inizio della valutazione in una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di una revisione progressiva RR, il CHMP dell'EMA rivede i dati non appena diventano disponibili dagli studi in corso in cicli di revisione successivi, prima che venga presentata una domanda formale. Una volta che il CHMP decide che i dati disponibili sono sufficienti, il proponente deve presentare la domanda formale. Riesaminando i dati non appena diventano disponibili, il CHMP può esprimere prima il suo parere sull'opportunità o meno di autorizzare il medicinale o il vaccino. La RR continua fino a quando non siano disponibili prove sufficienti per supportare una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. EMA completa la sua valutazione secondo i suoi standard usuali di qualità, sicurezza ed efficacia (cicli di revisione di circa 14 giorni in base alla quantità di dati);
4. **valutazione accelerata**, procedura che consente all'EMA di valutare le domande di autorizzazione per prodotti di grande interesse per la salute pubblica con necessità di intervento urgente, in un lasso di tempo più breve del solito e quando la procedura RR non è applicabile. Le tempistiche di valutazione sono ridotte al minimo assoluto (<150 giorni vs. 210 giorni previsti dalla procedura standard al netto dei tempi di risposta delle Compagnie ai quesiti). Nel caso dei vaccini pandemici ad oggi sono state applicate solamente procedure RR.

Altri importanti strumenti regolatori promossi da EMA nell'ambito dell'emergenza CoVID sono:

- possibilità di richiedere un'**estensione delle indicazioni d'uso** (*line extension*) tramite le modalità previste per i prodotti già autorizzati che possono essere riproposti per il trattamento di COVID-19 previa motivazione dell'impatto sulla salute pubblica da parte del proprietario dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC);
- ottenimento dell'**AIC condizionata** nel caso in cui il CHMP ritenga che il rapporto rischio/beneficio del prodotto sia favorevole e le esigenze mediche siano soddisfatte a vantaggio della salute pubblica con disponibilità immediata sul mercato e la completezza dei dati entro 1 anno;
- possibilità di applicazione dei **programmi di uso compassionevole** per rendere disponibili medicinali non autorizzati a livello nazionale;
- uso della **modalità PRIME** (*Priority Medicine*) per ricevere supporto avanzato e precoce per lo sviluppo di trattamenti o vaccini per COVID-19 (EMA, 2020d).

2.1.3. Procedure adottate negli USA

Negli USA gli strumenti regolatori attraverso cui si intende superare le criticità legate all'approvazione regolatoria, prevedono una partnership tra il settore pubblico e privato che è stata pianificata per l'accelerazione degli interventi terapeutici e dello sviluppo dei vaccini per il trattamento di COVID-19 ed è rappresentata da una strategia chiamata ACTIV (*Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*).

ACTIV si articola su quattro aree di interesse, ognuna delle quali è guidata da un gruppo di lavoro di scienziati che rappresentano il governo, l'industria e il mondo accademico:

- a) standardizzare e condividere i metodi di valutazione pre-clinica per consentirne il confronto e la convalida;
- b) dare priorità e accelerare la valutazione clinica dei candidati terapeutici con potenzialità maggiori;
- c) massimizzare la capacità e l'efficacia degli studi clinici tramite collegamento tra le reti esistenti di sperimentazione clinica;
- d) creazione di una rete collaborativa per condividere informazioni sull'immunità naturale e la risposta immunitaria indotta dal candidato vaccino mediante strumenti innovativi.

Nel contesto epidemico la FDA ha previsto la possibilità di una "Autorizzazione per Uso in Emergenza" (*Emergency Use Authorisation, EUA*) (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>). Questo meccanismo consente di facilitare la disponibilità di contromisure mediche, inclusi i vaccini, durante una condizione di emergenza sanitaria pubblica. La FDA può quindi concedere l'uso di prodotti ancora non ufficialmente approvati o con usi differenti da quelli approvati per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di COVID-19.

L'emissione di una EUA è differente dal processo autorizzativo classico di FDA poiché non rappresenta una approvazione; l'EUA viene richiesta dal produttore e la concessione segue la valutazione della totalità delle prove scientifiche disponibili da parte dell'Autorità Competente che ne valuterà l'efficacia ed eventuali rischi e benefici noti o potenziali. Se il prodotto soddisfa gli standard di efficacia e presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole, verrà reso disponibile durante l'emergenza. L'EUA richiede un continuo aggiornamento dei dati clinici al fine di ottenere l'approvazione ufficiale (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>).

Alcuni hanno fatto notare che, in seguito ad una EUA, non esiste una politica chiara per quanto riguarda la rivalutazione e modifica di tali decisioni, con la conseguente necessità di un attento sistema di monitoraggio della sicurezza ed efficacia del vaccino anche in seguito all'approvazione (Avorn *et al.*, 2020).

2.1.4. Procedure adottate dalla World Health Organization

A livello globale, il 31 dicembre 2020 la World Health Organization (WHO) ha inserito nella lista per l'uso in emergenza (*Emergency Use Listing procedure*, EUL) (WHO, 2020a) il vaccino anti-COVID-19 a mRNA "Comirnaty", sviluppato e prodotto da Pfizer/BioNTech, il primo a ricevere questo tipo di validazione. Questo atto consente ai Paesi senza proprie autorità regolatorie o rigorosi mezzi di valutazione per questi vaccini, di poter accelerare i propri processi di approvazione e iniziare a strutturare i programmi di accesso alla vaccinazione per la popolazione secondo una modalità equa. Ciò è particolarmente significativo per favorire un accesso globale alla vaccinazione anti-COVID-19.

Il percorso EUL comporta una costante valutazione dei dati ottenuti degli studi clinici di Fase 2 e 3 nonché dei dati aggiuntivi sostanziali sulla sicurezza, efficacia e qualità e del piano di gestione del rischio del prodotto (WHO, 2020b).

2.1.5. Procedure adottate in Italia

In Italia, lo scenario che caratterizza l'iter autorizzativo dei medicinali per uso umano ha subito un inevitabile rimodellamento delle dinamiche regolatorie, in particolare per quanto riguarda la legislazione che regola le rispettive organizzazioni e competenze dell'AIFA e dell'Istituto Superiore di Sanità, due organi che continuano a lavorare in sinergia, e il ruolo dei comitati Etici (<https://aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Con il Decreto-legge "Cura Italia" del 17 marzo 2020 n.18 all'art. 17 (Italia, 2020a), sono state modificate le modalità di valutazione e approvazione delle Sperimentazioni Cliniche dei farmaci per il trattamento di COVID-19, affidando ad AIFA il suddetto compito. In particolare, la procedura prevede che i protocolli di studio siano preliminarmente valutati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvati dall'Agenzia (Ufficio Sperimentazione Clinica).

Viene attribuito, inoltre, al **Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma**, il ruolo di **Comitato etico unico nazionale** per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19.

L'8 aprile 2020, è stato emanato il Decreto-legge n. 23: con l'art. 40 (Italia, 2020b) viene aggiunta la possibilità di valutazione preliminare da parte della CTS anche di **studi osservazionali** sui farmaci (cioè gli "studi relativi a farmaci utilizzati nella normale pratica clinica secondo le indicazioni autorizzate"), di **programmi di uso terapeutico compassionevole** (cioè i "programmi presentati, da parte di un'azienda farmaceutica, per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti") e di **studi clinici di Fase 1** previa acquisizione, per questi ultimi, disponibilità del parere favorevole della Commissione dell'ISS (Italia, 2001b) in continuità con il ruolo che riveste ai sensi del DPR 439/2001, art. 7, e secondo una modalità che rimarrà in vigore per tutta la durata dell'emergenza. In questo contesto l'ISS, attraverso gruppi di esperti istituiti *ad hoc* nell'ambito dell'emergenza, in armonia con i tavoli regolatori europei e l'AIFA, promuove audizioni ed emette pareri ai Proponenti che ne facciano richiesta, sulle opzioni terapeutiche proposte dalla comunità scientifica per il trattamento di COVID-19, ivi compresi i vaccini (<https://www.iss.it/sperimentazione-clinica-di-fase-i>).

Nel contesto pandemico la centralizzazione delle approvazioni degli studi clinici per COVID-19 ha reso possibile la riduzione di un iniziale esteso utilizzo di medicinali fuori indicazione terapeutica (uso *off-label*)

convogliandolo in protocolli clinici con maggiori garanzie di rigore metodologico e di prescrizione etica per i pazienti.

La lista aggiornata delle sperimentazioni approvate, è costantemente aggiornata sul sito istituzionale dell'Agenzia (<https://aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>).

Altra importante deroga riguarda i requisiti previsti dalle regole vigenti per l'attivazione dei **centri per le sperimentazioni cliniche di Fase 1 nell'ambito delle infezioni da COVID-19**. In considerazione dell'urgenza e dell'importanza degli studi di Fase 1, con particolare riferimento a quelli sui vaccini, l'AIFA su proposta dell'Ispettorato GCP (*Good Clinical Practice*: buona pratica clinica), ha indicato con la Determina 564/2020 (AIFA, 2020b) un elenco di requisiti ridotti che devono essere soddisfatti da parte di un centro clinico, in modo da permettere l'avvio di sperimentazioni cliniche di Fase 1 COVID-19 nel più largo numero possibile di strutture sanitarie.

In definitiva il percorso di approvazione è stato reso più snello permettendo l'approvazione dei progetti che abbiano ricevuto un parere favorevole da parte della CTS, di AIFA e del Comitato etico dell'Istituto Lazzaro Spallanzani in centri clinici che possono partecipare alla Fase 1 con un ridotto numero di requisiti sufficienti a garantire la sicurezza. I centri che, oltre all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, sono coinvolti nello studio, sono inseriti come satelliti e i relativi comitati etici di riferimento non sono formalmente chiamati ad esprimersi, essendo valido esclusivamente il parere unico del comitato etico nazionale. Il percorso autorizzativo così configurato ha consentito di ottenere l'approvazione da parte del Comitato etico in tempi molto rapidi.

3. Criteri di etica per la sperimentazione di vaccini anti-COVID-19

Elementi principali

- Le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 devono essere conformi ai criteri di etica che si applicano a qualsiasi sperimentazione clinica. Tali criteri sono enunciati in un vasto patrimonio di documenti a livello nazionale e internazionale.
- Nelle emergenze pandemiche l'applicazione di alcuni di tali criteri può essere difficoltosa. Occorre particolare attenzione nel bilanciare la necessità di rigore sia nella metodologia scientifica, sia di rispetto dei criteri di etica. Non sono ammesse deroghe né nella scientificità, né nell'eticità.
- Particolarmente critico è l'uso del placebo. Vale la regola generale che non dovrebbe essere ammesso l'uso del placebo quando è disponibile un prodotto efficace. Deroghe a tale regola sono ammissibili solo entro i limiti stabiliti nei documenti di riferimento, tra cui la Dichiarazione di Helsinki.
- Nelle situazioni di emergenza occorre particolare attenzione anche a informazione, consenso, accesso ai benefici derivanti dalla sperimentazione.
- Nell'emergenza della pandemia di COVID-19 sono state previste sperimentazioni con infezione intenzionale di volontari sani. Tale pratica, che desta gravi perplessità sotto il profilo etico, potrebbe essere eventualmente ammissibile in alcune circostanze eccezionali, ma risulta inaccettabile nel caso specifico di sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19.

3.1. Cenni ai criteri generali di etica della sperimentazione

La ricerca di un vaccino anti-COVID 19 ha come obiettivo ultimo l'eradicazione della malattia: questo si traduce non solo nella possibilità di proteggere il maggior numero di persone dalle manifestazioni più severe di SARS-Cov-2, ma di spezzare la catena del contagio offrendo alla popolazione l'opportunità di essere protetta poiché immune dal virus.

In un contesto emergenziale globale in cui il virus può continuare a circolare, a mutare o ad infettare altre specie animali, le sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19 richiamano non solo la necessità di uno sforzo collettivo, ma sottolineano il fatto che il bene della comunità passa attraverso il contributo e il coinvolgimento del singolo: ogni individuo può farsi responsabilmente carico degli altri garantendo per la propria parte la tutela della salute collettiva.

Da parte loro, i soggetti responsabili della valutazione e conduzione delle sperimentazioni dei vaccini devono sempre garantire che i singoli partecipanti, così come la collettività, siano fini della ricerca e non semplici strumenti per il raggiungimento di obiettivi esplicitati nei protocolli.

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).

Questo principio generale offre la chiave di lettura per interpretare i principi di etica nella sperimentazione, riportati nel vasto patrimonio di documenti prodotti già dalla metà del secolo scorso da organizzazioni mediche e non, a livello nazionale e internazionale.

La cornice normativa di riferimento, nel panorama internazionale, è fornita dai testi veri e propri di *hard law* – tra i quali per la nostra tematica 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 (Italia, 2001a) – e testi che, pur nascendo nell'ambito delle Nazioni Unite, vanno considerati di *soft law* e orientativi anziché normativi, come le due Dichiarazioni adottate dall'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) nel 1997 (Dichiarazione sul Genoma Umano e i Diritti dell'Uomo) (UNESCO, 1997) e nel 2005 (Dichiarazione su Bioetica e Diritti Umani) (UNESCO, 2005).

Vi sono poi fonti regolatorie di rango non direttamente giuridico-politico, 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 la WHO.

Pur con differenze anche notevoli, vi sono alcuni principi ricorrenti in questi documenti che possono costituire un'utile bussola di riferimento: il già citato primato del bene della persona sugli interessi della scienza e della società, la libertà di ricerca scientifica (sotto disposizioni giuridiche che assicurino la protezione dell'essere umano), 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, la tutela delle persone vulnerabili, l'equo accesso alle cure, 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 e il rispetto della giustizia nelle ricerche transnazionali.

Particolarmente rilevante è la selezione dei soggetti da includere nelle sperimentazioni. Essa deve essere equa e strettamente connessa agli obiettivi scientifici dello studio e non ad altri fattori. Tutti i soggetti devono poter partecipare, senza alcuna esclusione, a meno che sia provato un rapporto beneficio-rischio sfavorevole. L'esclusione di persone considerate vulnerabili dalla sperimentazione è contraria al principio di giustizia, poiché le priverebbe di ogni speranza di cura nel momento in cui non esistesse altro trattamento disponibile.

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, che impongono, soprattutto in campo biomedico, l'adozione di criteri selettivi non discriminatori (art. 3 Cost.);
- il diritto alla salute (art. 32 Cost.), come diritto del singolo e come interesse della collettività per promuovere la salute dell'intera popolazione;
- il principio di solidarietà sociale (art. 2 Cost.);
- la libertà di ricerca scientifica (art. 33 Cost.);
- la libertà di iniziativa economica delle imprese (art. 41 Cost.).

3.2. Etica della ricerca in emergenza e vaccini COVID-19

Nel contesto di un'epidemia, i requisiti etici sostanziali di etica della ricerca sono gli stessi validi in contesti ordinari. Tuttavia, le circostanze in cui si svolgono le sperimentazioni possono creare difficoltà nell'applicazione dei principi stessi agli studi in corso.

La linea guida sulla ricerca in situazioni di disastro e nelle epidemie nel documento del CIOMS *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans* (CIOMS, 2019) mette in evidenza come la conduzione della ricerca in queste situazioni sollevi importanti sfide quali la necessità di generare conoscenza velocemente, mantenere la fiducia del pubblico e risolvere ostacoli pratici per implementare la ricerca. Queste sfide devono essere attentamente bilanciate con la necessità di assicurare la validità scientifica della ricerca e sostenere principi etici nella sua condotta. Ricercatori, sponsor, organizzazioni internazionali e comitati etici di ricerca e altri stakeholder rilevanti dovrebbero assicurare che:

- gli studi siano disegnati in modo da produrre risultati validi scientificamente;
- i partecipanti siano selezionati in modo equo e una adeguata giustificazione sia data quando particolari popolazioni sono incluse o escluse, per esempio gli operatori sanitari;
- i potenziali oneri e benefici della partecipazione alla ricerca e i possibili benefici della ricerca siano equamente distribuiti;
- siano individuati realisticamente i rischi e i potenziali benefici individuali di interventi sperimentali, soprattutto quando sono nelle prime fasi di sviluppo;
- le comunità siano attivamente impegnate nella pianificazione degli studi al fine di garantire la sensibilità culturale, pur riconoscendo e affrontando le sfide pratiche associate;
- il consenso informato individuale dei partecipanti sia ottenuto anche in una situazione di costrizione, a meno che non siano soddisfatte le condizioni per una legittima rinuncia al consenso informato;
- i risultati della ricerca siano diffusi, i dati siano condivisi e qualsiasi intervento effettivo sviluppato o le conoscenze generate siano rese disponibili alle comunità coinvolte.

Nel contesto specifico della ricerca del vaccino anti-COVID 19, come già descritto nei capitoli precedenti, l'attesa nel mondo intero di un vaccino efficace e l'intensa pressione clinica, economica e politica hanno indotto una revisione delle procedure regolatorie per i candidati vaccini COVID-19. L'eccezionalità dell'emergenza COVID-19 ha anche indotto a prevedere pratiche che, in condizioni ordinarie, sarebbero considerate inammissibili, quali i "challenge studies", nei quali un gruppo di volontari è infettato deliberatamente.

3.3. Sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 e uso del placebo

Ad oggi sono stati avviati, o sono in fase di avvio, studi di efficacia di diversi vaccini anti-COVID-19, di cui alcuni hanno già ottenuto l'approvazione in emergenza delle agenzie regolatorie di diversi Paesi.

Secondo le prime indicazioni della FDA per l'industria per lo sviluppo dei vaccini anti COVID-19, gli studi sui vaccini devono essere sempre randomizzati, in doppio cieco, e controllati con placebo (FDA, 2020b), ma è probabile che l'approvazione dei primi vaccini determini un cambiamento di questa richiesta, rendendo l'uso del placebo nei nuovi studi meno accettabile.

Essendo più facile confrontare l'efficacia di un vaccino rispetto al placebo che non rispetto ad un altro vaccino, gli studi con placebo richiedono il coinvolgimento di un numero decisamente inferiore di partecipanti e per un periodo più breve, e dunque anche l'impiego di un numero inferiore di risorse.

Il controllo con placebo inoltre facilita la valutazione degli eventi avversi ed evita il verificarsi di effetti confondenti sull'incidenza della malattia dovuti all'intervento nel gruppo di controllo (Kahn *et al.*, 2020).

A questo proposito è opportuno ricordare i criteri stabiliti agli art. 33 e 34 della già menzionata Dichiarazione di Helsinki della WMA (WMA, 1964):

“Uso del placebo – 33: I benefici, i rischi, il carico e l'efficacia di un nuovo intervento deve essere testata contro quella del miglior intervento dimostrato come tale, eccezion fatta per i seguenti casi:

- quando non esiste un intervento valido, l'uso del placebo o di nessun intervento è accettabile;
- quando per convincenti e scientificamente solide ragioni metodologiche l'utilizzo di un intervento meno efficace come l'uso del placebo o di nessun intervento è necessario a determinare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento. I pazienti che ricevono qualsiasi intervento medico meno efficace rispetto a quello dimostrato come tale, ricevono il placebo o nessun intervento, non dovranno essere esposti a rischi aggiuntivi irreversibili o a seri danni come conseguenza del non aver ricevuto il miglior trattamento disponibile. Dovrebbe essere adottata una estrema cura nell'evitare l'abuso (uso non corretto) del placebo.”

“Disposizioni post studio – 34: Nell'avanzamento di uno studio clinico, lo sponsor, i ricercatori e i governi dei paesi coinvolti dovrebbero adottare delle disposizioni per gli accessi post-studio per tutti i partecipanti che necessitano di un intervento identificato come vantaggioso durante lo studio clinico. Queste informazioni dovrebbero anche essere divulgate ai partecipanti nel momento in cui si chiede il consenso informato.”

L'obiezione maggiore all'uso del placebo nasce quando si ritiene che il vaccino sperimentale sia altamente efficace contro una malattia letale. In questo caso, secondo alcuni, i ricercatori avrebbero il “dovere di salvare” i partecipanti ad una sperimentazione fornendo loro il vaccino in studio. Questo dovere tuttavia non si applica agli studi clinici se l'intervento in esame non è ancora autorizzato, è di efficacia non dimostrata e non esiste un intervento alternativo efficace (Millum *et al.*, 2018).

Nella sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 dunque, l'autorizzazione di un vaccino solleva problematiche etiche rilevanti per la prosecuzione degli studi già avviati ma anche per la progettazione dei nuovi studi. Per quanto riguarda gli studi avviati ci si può chiedere se sia giusto e lecito continuare una sperimentazione in cieco, o se le persone nel gruppo placebo debbano essere informate dell'intervento ricevuto e ricevere immediatamente il vaccino. Per quanto riguarda la progettazione di studi futuri si pone il problema di prevedere o meno la presenza di un braccio placebo quando sono disponibili vaccini efficaci.

3.3.1. Prosecuzione degli studi in corso

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

Infine, il rischio di contagio per i partecipanti nel ramo placebo potrebbe variare con il livello di prevalenza e di incidenza del virus in un determinato periodo e l'effetto di "immunità di gregge" ottenuto somministrando il vaccino ai partecipanti nel braccio attivo.

Una posizione diversa è stata espressa da alcuni bioeticisti nordamericani. Secondo Christine Grady, ad esempio, se i primi risultati dello studio di un candidato vaccino anti-COVID-19 portassero alla sua autorizzazione in emergenza (EUA), i partecipanti a quella sperimentazione avrebbero il diritto di sapere se hanno ricevuto un placebo o un vaccino efficace e dunque sarebbe giusto interrompere il cieco (Cohen, 2020a).

Dello stesso avviso Arthur Caplan, secondo cui, essendovi stati dei decessi nel gruppo placebo di alcune sperimentazioni, presumibilmente evitabili se i partecipanti avessero ricevuto il vaccino, a livello etico l'apertura del cieco è l'unica possibilità, anche se renderà impossibile il confronto dei diversi bracci dello studio nel lungo periodo.

Sempre secondo Caplan, per ridurre gli effetti negativi per la ricerca sarebbe necessario continuare a seguire i partecipanti usciti dalla sperimentazione, anche se non è chiaro se le aziende produttrici dei vaccini abbiano i mezzi per rintracciare tutti i partecipanti che decidano di abbandonare uno studio (Weintraub, 2020).

Di fatto, nel momento in cui vaccini sicuri ed efficaci sono già in uso in diversi paesi, che procedono verso la copertura universale della propria popolazione, diventa difficile chiedere alle persone di rinunciare al beneficio di un vaccino disponibile per continuare a partecipare a studi clinici o per partecipare a nuovi studi.

Gli studi finora pubblicati presentano risultati di analisi ad interim e sono stati registrati con procedure temporanee di emergenza.

Appare quindi utile e plausibile che questi studi vengano completati secondo il protocollo approvato, ma senza interferire con le strategie vaccinali del paese ove sono residenti. Dunque, se un partecipante ad uno studio verrà chiamato dal suo servizio vaccinale, sarà giusto rompere il codice di assegnazione del singolo uscito dallo studio e vaccinarlo se appartiene al braccio placebo.

Lo studio in questo modo potrà proseguire, seppure indebolito dalle uscite, fino al termine previsto.

Le campagne vaccinali in corso avranno bisogno di tempi lunghi per la copertura di intere popolazioni, quindi la probabilità che vengano estese ai partecipanti a studi vaccinali potrebbe essere bassa per l'anno in corso, mentre sarà alta per anziani e individui a rischio appartenenti a classi prioritarie per le strategie vaccinali.

3.3.2. Progettazione dei nuovi studi

Accanto alle iniziative delle principali aziende farmaceutiche e biotecnologiche, supportate da ingenti finanziamenti pubblici di programmi di singoli Paesi o a livello internazionale, gruppi accademici e piccole e medie imprese del settore stanno avanzando lungo un percorso più lento e convenzionale.

Sebbene l'avvio di una sperimentazione clinica per ogni candidato vaccino possa in teoria comportare un impiego di risorse non produttivo, l'importanza di avere un'ampia selezione di vaccini disponibili o in fase di sviluppo è ampiamente riconosciuta dalla comunità scientifica, e la ricerca concomitante di diversi vaccini è ritenuta un vantaggio per la collettività (Callaway, 2020b).

Allo stato attuale, sono molteplici gli aspetti che potrebbero rendere un vaccino migliore di altri: la capacità di prevenire la comparsa di sintomi più o meno severi, la durata della protezione nel tempo, l'efficacia e sicurezza in diverse fasce di popolazione (es. persone giovani e/o anziane), la bassa reattogenicità, il numero di dosi richieste e soprattutto la capacità di impedire la trasmissione dell'infezione. Altre caratteristiche che potrebbero rendere un vaccino interessante sono fattori logistici come le caratteristiche di conservazione nella catena del freddo.

La presenza di più produttori di vaccini nel contesto di una epidemia offre anche il vantaggio di una maggiore sicurezza nella catena di approvvigionamento e impedisce l'instaurarsi di situazioni di monopolio con conseguente lievitazione dei prezzi (CEPI, 2019).

Per tutti questi motivi è stato affermato che l'approvazione di un primo vaccino non dovrebbe fermare la ricerca di altri vaccini potenzialmente migliori (Cohen, 2020a).

Tuttavia, per i nuovi studi non si intravede altra possibilità eticamente accettabile che modelli di studi comparativi tra nuovi prodotti e vaccini già approvati.

I nuovi studi sui vaccini potranno procedere per fasi distinte e in studi separati, oppure far parte di un unico studio comparativo di vaccini candidati, in linea ad esempio con la proposta del gruppo di ricerca e sviluppo della WHO per una grande piattaforma internazionale adattativa di sperimentazione di vaccini candidati anti COVID-19 (WHO, 2020c).

Le piattaforme adattative per lo studio dei vaccini, progettate per studiare più vaccini contemporaneamente, prevedono la possibilità di avviare o interrompere i diversi "bracci" in studio sulla base di un algoritmo decisionale predefinito (Angus *et al.*, 2019). Molte di queste piattaforme usano regole di "randomizzazione adattativa alla risposta", assegnando il maggior numero di partecipanti ai trattamenti con risultati più favorevoli e prevedendo la cessazione in caso di futilità.

3.4. Partecipazione dei volontari e consenso informato

L'autorizzazione e messa in commercio dei primi vaccini crea inevitabilmente delle difficoltà nella prosecuzione delle sperimentazioni esistenti, determinando la decisione da parte dei partecipanti di decidere di uscire dallo studio e richiedere la somministrazione del vaccino autorizzato.

Una possibilità per evitare l'abbandono da parte dei partecipanti, se la sperimentazione fosse ancora in corso, sarebbe spiegare ai partecipanti l'importanza e il valore sociale della continuazione dello studio in cieco in modo che possano liberamente decidere se proseguire la partecipazione allo studio nella prospettiva, a sperimentazione ultimata, di ricevere il vaccino più efficace.

Ad un livello macro, la possibilità di mantenere i partecipanti nello studio dipenderà dal rapporto di fiducia e trasparenza che si dovrebbe instaurare tra la scienza e la società, mentre per le specifiche sperimentazioni sarà fondamentale la qualità del consenso informato ottenuto in fase di avvio dello studio stesso e l'efficacia

della informazione ricevuta nell'evitare il cosiddetto "fraitendimento terapeutico", ovvero l'illusione da parte del partecipante di una garanzia di efficacia del vaccino in studio.

In ogni caso, la decisione di proseguire la partecipazione allo studio deve essere libera e informata, e non può essere imposta. Per i nuovi studi il consenso, per essere realmente valido e basato su adeguata informazione, dovrà descrivere le complessità dello studio e includere, oltre alle informazioni relative alla natura sperimentale del vaccino in studio, ai benefici e rischi noti e non noti dei diversi vaccini, al disegno dello studio e alla possibilità di ricevere un placebo, alle alternative disponibili e alla volontarietà della partecipazione, anche la possibilità di lasciare liberamente lo studio e la possibilità che alcuni bracci dei vaccini in studio siano interrotti, tra cui il proprio, con una spiegazione delle possibilità di partecipare o meno successivamente ad altre sperimentazioni e/o di ricevere un vaccino efficace. Il consenso informato dovrebbe essere dinamico, e offrire la possibilità ai partecipanti di un aggiornamento sull'andamento degli studi in corso, compreso il proprio.

Infine, la decisione di proseguire o meno la partecipazione allo studio dipenderà dalla reale disponibilità di un vaccino nei diversi Paesi e sistemi sanitari coinvolti. In uno scenario simile, gli studi potrebbero proseguire più facilmente nei Paesi dove i vaccini approvati non siano ancora disponibili.

3.5. Challenge studies

Gli "Human Challenge Studies" (HCS) o "Controlled Human Infections" (CHIs), sono sperimentazioni cliniche nel cui disegno è previsto che i partecipanti, sani, vengano intenzionalmente contagiati con un organismo patogeno infettivo che può essere somministrato in diversi modi: in forma naturale, adattata o attenuata, con maggiore o minore patogenicità, o anche geneticamente modificato (WHO, 2016b).

Si tratta di pratiche che hanno segnato l'inizio dello studio delle malattie infettive fin dal XVII secolo: rappresentativo e assai noto è l'episodio in cui nel 1796 Edward Jenner inoculò a James Phipps, il figlio di otto anni del suo giardiniere, il vaiolo bovino – da cui il nome "vaccinazione", esponendolo successivamente al vaiolo umano, da cui il piccolo rimase immune.

Mediante gli HCS sono state studiate diverse patologie, fra le quali influenza, colera, dengue, malaria (Roestenberg *et al.*, 2018). Si stima che dalla seconda guerra mondiale a oggi siano stati coinvolti nei HCS circa 40.000 volontari nei Paesi sviluppati (*High Income Countries*), rispetto ai 400 dei Paesi in via di sviluppo (*Low- and Middle-Income Countries*), dove queste patologie sono endemiche (Jamrozik *et al.*, 2020). Gli HCS sono studi segnati anche da "esperimenti infami", come la somministrazione del virus dell'epatite a bambini con disabilità mentali nella Willowbrook State School, New York, negli anni '50 e '60 (Roestenberg *et al.*, 2018), o anche gli esperimenti sui prigionieri di guerra durante la seconda guerra mondiale nei programmi di ricerca tedeschi e giapponesi (Jamrozik *et al.*, 2020): proprio dal processo di Norimberga contro i medici nazisti, autori di alcuni degli esperimenti più atroci nei campi di sterminio, sono nati il Codice di Norimberga (NMT, 1946) e poi la Dichiarazione di Helsinki della WMA e successive modifiche e integrazioni (WMA, 1964) per la regolamentazione della ricerca sugli esseri umani, più sopra richiamati.

Il tema è tornato al centro della discussione internazionale con la pandemia da COVID-19, alla fine di marzo 2020, per via della proposta di utilizzare questo tipo di studi allo scopo di sviluppare vaccini efficaci contro il nuovo coronavirus (Eyal *et al.*, 2020b). Da allora la letteratura dedicata ha visto un dibattito vasto e acceso (Shah *et al.*, 2020a); la WHO ha proposto criteri etici per HCS per COVID-19 (WHO, 2020d) ed è stata creata *1Daysooner* (<https://www.1daysooner.org/>), una piattaforma di riferimento per sostenitori degli HCS e per volontari disponibili a partecipare.

Al di là del dibattito teorico, ad oggi i soli HCS previsti per COVID-19 sono quelli relativi a un progetto governativo britannico, con finanziamento di £ 33.600.000, che si propone come primo passo quello di

stabilire la dose minima di SARS-CoV-2 necessaria a indurre l'infezione. Lo studio è condotto in *partnership* con l'*Imperial College of London*, hVIVO e la Royal Free London NHS Foundation Trust (Gov.UK, 2020)².

Gli HCS possono essere finalizzati sia a sperimentare vaccini e terapie, sia a comprendere meglio l'evoluzione della patologia infettiva e della risposta immunitaria, specie nel suo insorgere (WHO 2020).

Per quello che riguarda in particolare gli HCS per i vaccini, è bene ricordare la differenza con le sperimentazioni usuali. In entrambe le procedure ai volontari si somministra il vaccino da sperimentare: successivamente, nelle sperimentazioni normali i volontari vengono esposti al contagio naturale, mentre negli HCS vengono infettati deliberatamente. In alcuni disegni di HCS diversi volontari ricevono, in fase preliminare, dosi differenti di agente patogeno, al fine di individuare quella più adeguata alla sperimentazione successiva del vaccino (Eyal, 2020; Callaway, 2020c).

I sostenitori degli HCS adducono come motivazioni innanzitutto la possibilità di velocizzare i tempi delle sperimentazioni, in generale, e per COVID-19 in particolare. Ciò sarebbe di estrema importanza per svilupparne i vaccini: permetterebbe di evitare la Fase 3 e di abbreviarne, quindi, l'autorizzazione (Eyal *et al.*, 2020). Gli HCS consentono, infatti, di utilizzare al massimo un centinaio di volontari, contro le decine di migliaia necessarie per la usuale procedura, e richiedono anche un tempo inferiore per valutare l'efficacia del vaccino, dato che non è necessario attendere che l'esposizione avvenga naturalmente. Processi più veloci faciliterebbero il confronto fra più vaccini, individuando quindi i più promettenti in tempi più rapidi rispetto a quelli necessari per le normali sperimentazioni cliniche, con indicazioni decisive per guidare poi i processi di produzione e distribuzione: un problema particolarmente sentito riguardo a COVID-19, dove le strategie vaccinali in corsa sono decine. Abbreviare i tempi in termini così significativi implica non solamente un risparmio importante di vite umane, ma anche un più celere rientro delle misure di contenimento della pandemia, i cui costi anche economici e sociali verrebbero quindi ridotti significativamente.

I sostenitori degli HCS ne rivendicano un elevato valore sociale, innanzitutto per i vantaggi appena enunciati, ma anche per l'aumento delle conoscenze sulle patologie studiate (Shah *et al.*, 2020b), per le possibilità di sviluppare modelli di infezione, e per le dinamiche che questi studi innescano, come ad esempio le ricadute sulle future ricerche e pratiche di salute pubblica (Rid *et al.*, 2020).

Sono, però, problematici i profili etici, che non sono mai separabili dalla qualità scientifica della sperimentazione, al di là dei suoi benefici sociali, economici, politici. Secondo una prospettiva che, distinguendo ma non separando nell'attività medica la dimensione di ricerca da quella di cura quando si tratta di interventi sugli esseri umani, l'intero metodo degli HCS è destituito di legittimità, perché i volontari sani che vengono infettati sono trattati quali oggetti sperimentali, perdendo così il doveroso riconoscimento della loro dignità personale. In questa prospettiva, solamente il permanente rispetto del principio terapeutico garantirebbe l'eticità della sperimentazione sugli esseri umani, sia nelle sperimentazioni su terapie che in quelle su vaccini, in conformità con quanto nella "Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina", che all'art. 2, dedicato al "Primato dell'essere umano" e già evocato in questo documento, recita: "L'interesse e il bene dell'essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società o della scienza". In altre parole il valore di ciascun essere umano non può essere sacrificato in nome dell'interesse collettivo.

Ammettendo, viceversa, una concezione della medicina inclusiva anche di pratiche intenzionalmente rischiose, come l'esposizione di volontari sani a virus poco conosciuti e per i quali ancora non sono state validate cure sicure ed efficaci, il dibattito etico-scientifico si fa più articolato. Coloro che sono favorevoli agli HCS ritengono che non vi siano differenze sostanziali con le altre sperimentazioni (Shah *et al.*, 2020a; Steel *et al.*, 2020), o che per lo meno non ve ne siano fra i rischi di questi studi e i volontari arruolati nella Fase 1

² È del 17 febbraio 2021, mentre il presente rapporto è ultimato per la pubblicazione, la notizia dell'approvazione dello studio UK COVID Challenge da parte del Research Ethics Committee istituito specificamente per le sperimentazioni riguardanti COVID-19 dalla Human Research Authority del Regno Unito (<https://www.gov.uk/government/news/worlds-first-coronavirus-human-challenge-study-receives-ethics-approval-in-the-uk>).

delle sperimentazioni cliniche, dove persone sane si sottopongono alle sperimentazioni senza riceverne benefici diretti (Roestenberg, 2018): il problema si limiterebbe quindi a individuare le criticità specifiche per gli HCS, trovare soluzioni per ridurle, e regolamentare conseguentemente tali studi. Questi autori convergono sul fatto che eventuali disegni di HCS abbiano un elevato valore sociale, e siano eticamente accettabili se implicano (WHO, 2020d; Shah *et al.*, 2020b):

- a) adeguato razionale scientifico;
- b) profili ragionevoli del rapporto rischi/benefici: a tal fine vanno identificati i rischi e minimizzati, assicurandosi che siano eticamente accettabili;
- c) la consultazione e il coordinamento fra le istituzioni – regolatorie, sanitarie, politiche, scientifiche – così come il coinvolgimento dell'opinione pubblica;
- d) una selezione adeguata dei siti di sperimentazione e dei partecipanti;
- e) un rigoroso consenso informato;
- f) proporzionalità nei compensi.

Per COVID-19 significherebbe, in sintesi, arruolare giovani senza co-morbilità, cioè le categorie che allo stato attuale delle conoscenze mostrano minore mortalità e minore probabilità di ammalarsi; i volontari dovrebbero essere isolati per tutto il periodo in cui, infettati, potrebbero essere contagiosi. Questi accorgimenti costituirebbero una minimizzazione del rischio personale e sociale, soddisfacendo quindi uno dei requisiti etici fondamentali delle sperimentazioni. I volontari, inoltre, andrebbero reclutati nei Paesi in cui c'è già un rischio elevato di contagio: in questo modo sarebbe meno grave il rischio aggiuntivo a cui si sottoporrebbero infettandosi deliberatamente.

Dovrebbe anche essere garantita la massima protezione per gli operatori coinvolti nella sperimentazione, che oltre al personale sanitario comprendono anche i ricercatori impegnati nei laboratori di sicurezza adeguata (*Biosafety Level 3*) per coltivare i virus che poi saranno somministrati (Deming, 2020). Deve anche essere massima la disponibilità di terapie per i volontari, qualora si ammalassero. Tutte le risorse impiegate non dovrebbero essere sottratte a quelle riservate alla cura delle popolazioni circostanti, colpite dal contagio. I sostenitori degli HCS paragonano i volontari di queste sperimentazioni ai donatori viventi di organi, equiparandone in qualche modo i rischi e giustificando la loro partecipazione alle sperimentazioni come forma di "altruismo estremo".

Dall'altra parte, coloro che si oppongono a questo tipo di sperimentazioni, limitando i loro argomenti alle sperimentazioni vaccinali, innanzitutto sottolineano il rischio inevitabilmente maggiore che i volontari corrono rispetto a chi si arruola nelle sperimentazioni usuali. Entrambe le categorie di soggetti sperimentali, indubbiamente, si sottopongono al rischio della sperimentazione vaccinale, ma gli HCS aggiungono anche quello dovuto all'infezione intenzionale (che tra l'altro potrebbe venir provocata anche con organismi diversi da quello naturale): il contagio naturale nella popolazione, e quindi anche negli arruolati nelle sperimentazioni tradizionali, potrebbe anche non avvenire, o avvenire in modo più lieve rispetto a quello deliberato. L'infezione volontaria richiede, quindi, una consapevolezza piena da parte del volontario, cioè un consenso informato specialmente accurato in proporzione a questi rischi aggiuntivi. Esigenza, quest'ultima, chiaramente difficile da conciliare con un disegno sperimentale relativo ad un virus ancora poco conosciuto e per il quale non esistono trattamenti validati.

Oltre alle criticità etico-scientifiche sollevate dall'aumento dei rischi per i pazienti, emergono anche, nelle argomentazioni degli studiosi che si oppongono agli HCS, obiezioni di natura metodologica. Se è vero infatti che la modalità di selezione dei volontari produce significativi vantaggi perché consente di arruolare un numero drasticamente inferiore di persone, che per di più verranno reclutate tra quelle più giovani e sane (diminuendo quindi proporzionalmente il rischio di esporre al nuovo coronavirus un numero molto maggiore

di volontari, come sarebbe richiesto nelle normali sperimentazioni cliniche con il doppio cieco), è anche vero che proprio questa selezione potrebbe inficiare la validità generale dei risultati, facendo venire meno la principale motivazione a supporto degli HCS: la selezione di un numero così basso di partecipanti rende più difficile far emergere gli eventi avversi meno frequenti, e la selezione delle fasce di età meno vulnerabili al SARS-CoV-2 potrebbe nascondere le dinamiche tipiche del virus presso la popolazione anziana, invalidando l'utilizzabilità stessa dei risultati del *trial*, e dunque il motivo principale per cui converrebbe fare ricorso agli HCS, cioè la velocizzazione delle sperimentazioni.

Inoltre, se fra le motivazioni degli HCS c'è la miglior conoscenza dell'infezione, anche allo scopo di costruire un modello, è necessario chiedersi quando iniziare a curare gli eventuali volontari che si ammalano, considerando che un'interruzione precoce della malattia impedisce sicuramente di approfondire le dinamiche dell'infezione. Occorre chiedersi a che punto mettere il limite oltre il quale non spingersi con il decorso della patologia deliberatamente provocata. Ci si deve anche chiedere quali sintomi debbano presentarsi, e con quale intensità, per attivare la reazione terapeutica. Il problema è particolarmente importante per COVID-19, dove peraltro molti contagiati sono asintomatici.

Riguardo quest'ultimo aspetto, occorre sottolineare che nel documento della WHO sugli HCS per vaccini, pubblicato prima della pandemia attuale (WHO, 2016b), si dichiaravano eticamente ammissibili gli HCS per i quali vi sia un sistema veloce e certo di diagnosi della patologia. Ulteriore requisito di accettabilità etico-scientifica citato era quello dell'esistenza di trattamenti efficaci per la cura della malattia, per prevenire una morbilità pesante, e per ridurre la mortalità³. Nel suo documento più recente, invece, la WHO (WHO 2020e), dichiara espressamente che l'esistenza di cure specifiche per la patologia procurata non è necessaria per l'accettabilità etica di questo tipo di studi⁴. Si tratta di un rovesciamento della prospettiva, che contraddice i criteri enunciati nel 2016, sicuramente sollecitato dall'incalzare della pandemia e dalla lentezza e difficoltà nell'individuazione di trattamenti efficaci, e funzionale a chi vuole effettuare HCS per COVID-19.

Alcuni, invece, ritengono che a situazioni eccezionali vadano date risposte eccezionali, e in quest'ottica difendono l'opportunità degli HCS per sviluppare vaccini anti-COVID-19 (Plotkin, 2020). Ma è anche vero che poi, una volta usciti dall'emergenza, è difficile evitare che l'eccezione diventi un precedente, e sia proposto almeno da parte di alcuni di avvalersene anche in tempi normali.

In generale, è l'impianto stesso degli HCS a suscitare perplessità dal punto di vista etico. Innanzitutto per il fatto che il medico, al fine di trovare una cura per i propri pazienti, li faccia deliberatamente ammalare, ponendosi quindi in contrasto con la propria deontologia professionale. In secondo luogo, è difficile eludere

³ *It is important to note that not all diseases for which vaccines might be developed are suitable for conducting human challenge trials. In many cases, human challenge with a virulent or even an attenuated organism would not be considered ethical or safe. For example, if an organism causes a disease with a high case fatality rate (or there is a long and uncertain latency period) and there are no existing therapies to prevent or ameliorate disease and preclude death, then it would not be appropriate to consider human challenge trials with such an organism. However, a human challenge trial might be considered when the disease an organism causes has an acute onset, can be readily and objectively detected, and existing efficacious treatments (whether curative or palliative) can be administered at an appropriate juncture in disease development to prevent significant morbidity (and eliminate mortality).*

⁴ *Although treatment is one important way of reducing risk, the existence of specific, curative treatments is not a necessary condition for the ethical acceptability of challenge studies, e in nota si aggiunge For example, challenge studies are approved and performed for pathogens with no specific treatment (for example, rhinovirus, rotavirus and dengue) as well as for influenza (for which existing antivirals may not always prevent complications of disease, for example myocarditis). Supportive care is provided in all cases. Il gruppo di lavoro si sarebbe però diviso su questo punto, così anche sulla effettiva possibilità di velocizzare la sperimentazione vaccinale, considerando che le sperimentazioni tradizionali per COVID-19 sono già iniziati (Cohen, 2020b)*

la questione economica: l'inevitabile compenso dato ai volontari non può che essere cospicuo. È irrealistico che un rischio importante come quello potenzialmente insito negli HCS, specie con agenti patogeni senza terapie efficaci come è SARS-CoV-2, possa essere corso in forma totalmente gratuita, prevedendo solo un rimborso delle spese concretamente effettuate. Occorre anche considerare che i tempi che ciascuno volontario deve impegnare nella sperimentazione sono di gran lunga maggiori di quelli previsti nelle sperimentazioni usuali. I volontari degli HCS, rispetto a quelli delle sperimentazioni usuali, debbono sottoporsi a isolamento per il periodo in cui potrebbero restare contagiosi una volta infettati, e va inoltre considerato il tempo necessario per curarsi e guarire, se si ammalano. Tale tempistica dovrebbe essere considerata nel compenso da destinare, rendendolo più cospicuo di quello delle altre sperimentazioni⁵. A seconda del tipo di compenso previsto, si produrrebbe anche un'inevitabile selezione socio-economica dei volontari, che acuisce la problematicità etica di questa modalità di arruolamento. Il compenso rischia di diventare un incentivo per chi non ha giornate di lavoro da perdere: d'altra parte assentarsi dal lavoro per tempi lunghi e imprevedibili è più difficile per certe categorie (es. professionisti autonomi, o anche chi occupa posizioni apicali di responsabilità). Risulta, quindi, più probabile che siano arruolate categorie socialmente ed economicamente svantaggiate. Di conseguenza, a parte ogni considerazione di giustizia e non discriminazione, anche la rappresentatività della popolazione arruolata può risentirne.

Appare, infine, improprio il paragone fra donatori viventi di organi e volontari per HCS. I primi agiscono individualmente per salvare la vita ad una persona specifica, reale – familiare, conosciuta o meno – alla quale è stata diagnosticata la necessità del trapianto di organo per sopravvivere, trapianto di cui si possono ragionevolmente prevedere esiti positivi. I secondi, invece, debbono essere arruolati in numero sufficiente per poter attuare il disegno della sperimentazione, della quale non si possono conoscere a priori i risultati: in altre parole, non è la decisione del singolo volontario a fare la differenza, ma la possibilità di reclutarne in numero adeguato, e il risultato finale non è ragionevolmente prevedibile con lo stesso margine di affidabilità di quello dei trapianti di organo. Inoltre, la donazione da vivente non è consentita se il donatore rischia la vita, mentre per gli HCS il rischio di vita dei partecipanti è meno valutabile a priori, specie in presenza di patologie senza cure specifiche, come è COVID-19.

⁵ Le cifre indicate sono di circa £ 4000 per il tempo impiegato negli HCS per COVID-19 che si stanno progettando in UK (E. Callavan, Nature 2020), e di cifre fino a \$ 4000 per vaccini influenzali (E. Jamorizik, Springer 2020, p. 72).

4. Punti in evidenza

Nel valutare i protocolli sperimentali di vaccini anti-COVID-19, gli sponsor delle ricerche, i comitati etici e gli organismi regolatori devono prestare particolare attenzione ad alcuni aspetti. Essi hanno assunto particolare rilievo nel caso di sperimentazioni di vaccini anti-COVID-19, condotte sotto forti pressioni per procedere con la massima rapidità possibile, ma valgono in generale, anche al di là dell'emergenza pandemica in atto: alcune procedure adottate o previste, sia sotto il profilo regolatorio (es. velocizzazione delle procedure di valutazione e autorizzazione), sia sotto il profilo metodologico (es. "challenge studies") lasceranno un segno anche nelle sperimentazioni non riguardanti COVID-19 e nei tempi successivi alla pandemia.

4.1. Progettazione, valutazione e conduzione dello studio

La ricerca è eticamente accettabile solo se si basa su metodi scientifici validi. La ricerca scientificamente non valida espone i partecipanti allo studio a inaccettabili rischi. I comitati etici hanno il dovere di essere rigorosi sulla validità metodologica e sui requisiti dei ricercatori e dei siti di sperimentazione.

La contrazione dei tempi dei diversi momenti della ricerca (progettazione, valutazione e conduzione), adottata in emergenza, auspicabile anche in situazione di ordinarietà se si mantiene elevata la qualità del processo, dovrebbe essere accompagnata da una ottimizzazione e, quando è il caso, da un aumento delle risorse dedicate alla ricerca in termini di personale, di *expertise* e infrastrutturali.

4.2. Rischi e potenziali benefici

I rischi devono essere minimizzati. Il livello di accettabilità del rischio può variare in relazione ai benefici attesi e alle circostanze. La contrazione dei tempi di progettazione, valutazione e conduzione degli studi non è necessariamente incompatibile con il mantenimento di standard adeguati di affidabilità e rigore scientifico, ma crea dei presupposti che diminuiscono la probabilità di rilevare effetti collaterali rari e la possibilità di analizzare effetti a lungo termine.

I partecipanti che manifestano una reazione avversa a seguito della somministrazione del vaccino nelle diverse fasi della sperimentazione, inclusa la Fase 4, hanno diritto ad una giusta ed equa compensazione.

Poiché per le sperimentazioni per vaccini anti-COVID-19 sono state adottate procedure regolatorie che, senza derogare ai requisiti di solidità metodologica, hanno consentito l'approvazione di nuovi prodotti in tempi molto brevi, è importante prevedere studi prospettici di sicurezza, anche stabilendo che chi produce vaccini debba impegnarsi a eseguire studi prospettici di follow-up per un tempo adeguato. In tal senso, si possono prevedere meccanismi di cosiddetta "conditioned approval", in base ai quali un'approvazione in tempi abbreviati viene rivalutata dopo un tempo adeguato.

4.3. Uso del placebo

Il *gold standard* per le sperimentazioni di Fase 3, per i farmaci come per i vaccini, è il disegno dello studio a doppio cieco controllato verso placebo.

La maggior parte delle sperimentazioni vaccinali finora pubblicate aveva un disegno dello studio a doppio cieco con placebo, con una durata media di osservazione di due mesi su grandi numeri di soggetti arruolati. L'approvazione in emergenza dei vaccini teneva conto della possibilità di acquisire ulteriori preziosi dati di

efficacia (per esempio sugli asintomatici) e sicurezza (sugli eventi collaterali gravi rari), mantenendo l'osservazione su tutti i soggetti partecipanti, inclusi i soggetti vaccinati e i riceventi il placebo.

Studi di Fase 3 di vaccini anti-COVID-19 hanno già dimostrato una grande efficacia nel ridurre di oltre il 90% il rischio di malattia nei volontari trattati col vaccino. Questo risultato ha una profonda influenza per gli studi in corso d'opera e per quelli successivi: nel momento in cui esiste un vaccino in grado di proteggere i partecipanti, diventa non etico sottoporre i partecipanti stessi ad un rischio di malattia.

Gli studi in corso tuttavia non dovrebbero essere interrotti, in quanto al momento dell'inclusione nello studio i partecipanti hanno accettato i rischi della partecipazione, ma andrebbero comunque informati della possibilità di proseguire o interrompere la partecipazione.

Per i nuovi studi clinici non si intravede altra possibilità eticamente accettabile che modelli di studi comparativi tra nuovi prodotti e vaccini già approvati. Questo richiederà una completa revisione dei *trial* vaccinali anti-COVID con conseguente ritardo nella possibilità di avere altri buoni vaccini.

4.4. Fattibilità

La dimensione della fattibilità, ovvero la possibilità di riuscire a condurre e portare a termine una sperimentazione, è da analizzare in stretta correlazione con il fattore di incidenza dell'infezione. In tale ottica, un iter rapido potrebbe trarre giovamento da un numero maggiore di pazienti che potrebbero essere a rischio elevato di contrarre l'infezione – rischio che potrebbe non essere protratto nel tempo, essendo destinato ad attenuarsi con la discesa della curva epidemiologica.

4.5. Selezione dei partecipanti

Le categorie con particolari vulnerabilità devono essere particolarmente tutelate. Allo stesso tempo, occorre che esse non siano escluse dalla possibilità di trarre i benefici derivanti dalla sperimentazione e reclutamento della ricerca, e che tutte le categorie di popolazione siano adeguatamente rappresentate negli studi vaccinali. In generale, è necessario che la popolazione che partecipa alla ricerca, o la categoria da essa rappresentata, possa trarre i benefici da essa derivanti.

4.6. Informazione e consenso

Il consenso informato è espressione dei principi di autonomia e di rispetto delle persone. Il relativo modulo deve essere formulato in modo da evitare il fraintendimento terapeutico, in particolare nelle sperimentazioni che prevedono il controllo con placebo e in quelle che confrontano un vaccino valutato efficace con un vaccino la cui efficacia è ancora da dimostrare.

Per gli studi avviati nel contesto di una piattaforma adattativa, in cui si studiano più vaccini contemporaneamente con la possibilità di avviare o interrompere i diversi "bracci" in studio sulla base di algoritmi decisionali predefiniti e sulla base dei risultati ad interim degli studi stessi⁶, il documento informativo dovrà descrivere le complessità dello studio e includere, oltre alle informazioni relative alla natura sperimentale del vaccino in studio, ai benefici e rischi noti e non noti dei diversi vaccini, al disegno dello studio e alla possibilità di ricevere un placebo, alle alternative disponibili e alla volontarietà della partecipazione, anche la possibilità di lasciare lo studio e la possibilità che alcuni bracci dei vaccini in studio

⁶ Si rimanda per una descrizione più approfondita al par. 3.3.2.

siano interrotti, tra cui il proprio, con una spiegazione delle possibilità di partecipare o meno successivamente ad altre sperimentazioni e/o di ricevere un vaccino efficace.

L'inclusione di persone incapaci di esprimere un consenso valido non è giustificata, essendovi possibilità di raggiungere lo scopo della sperimentazione mediante la partecipazione di persone che ne siano in grado. Per i minori valgono le regole applicate in generale per la partecipazione a sperimentazioni cliniche.

4.7. Incentivi, benefici finanziari e costi

È eticamente accettabile, e anche doveroso, rimborsare i partecipanti per eventuali costi direttamente associati alla partecipazione alla ricerca. Tuttavia, i rimborsi non dovrebbero mai sfociare in forme occulte di pagamento.

4.8. Impatto sulla comunità

Le sperimentazioni hanno un impatto sulle comunità. I comitati etici hanno il compito di considerare anche tale dimensione, al fine di ridurre al minimo gli eventuali effetti negativi.

Comunicare in termini semplici, trasparenti e chiari cosa potersi realisticamente aspettare dal vaccino in termini di efficacia e sicurezza e in quali tempi (compresa l'eventualità di effetti collaterali e inattesi) è fondamentale per mantenere un rapporto di dialogo con la popolazione senza alimentare sentimenti di sfiducia (che purtroppo si sono già diffusi) nei confronti della tematica.

4.9. Possibilità di generalizzare dati e risultati

La produzione di conoscenza generalizzabile, nel pieno rispetto dei partecipanti, rappresenta l'obiettivo primario della ricerca scientifica. Il raggiungimento di tale obiettivo in termini di sicurezza e di efficacia, fondamentale nella ricerca del vaccino, è strettamente legato alla selezione degli esiti dello studio e dei partecipanti.

Le definizioni di caso devono essere il più possibile omogenee e confrontabili con quelle adottate da altri studi, le modalità di rilevamento devono essere ben descritte nei protocolli. Una selezione di partecipanti eterogenea ha maggiore possibilità di garantire dati generalizzabili, ma questo aspetto potrebbe non semplificare l'accelerazione delle procedure.

4.10. Diffusione di dati e risultati

Nelle situazioni in cui è pressante la richiesta di giungere rapidamente a risultati è particolarmente importante che le informazioni sui risultati siano corredate di adeguati dati, oggetto di revisione indipendente e diffuse mediante riviste scientifiche: annunci tramite la stampa, prima che si sia conclusa un'adeguata revisione scientifica indipendente, possono risultare non solo fuorvianti, ma anche dannosi.

4.11. Impatto economico

L'accelerazione dell'iter di ricerca impone, necessariamente, di dedicare un minor lasso di tempo allo studio e all'analisi di alcuni passaggi. Nel peggiore degli scenari, questo potrebbe implicare investire ingenti fondi per sperimentazioni che, come è normale nella ricerca, potrebbero risultare inefficaci o solo parzialmente efficaci.

Bibliografia

- AIFA. *Nuova circolare sulle procedure semplificate per gli studi e i programmi di uso terapeutico compassionevole per l'emergenza da COVID-19*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 22 maggio 2020a. <https://www.aifa.gov.it/-/nuova-circolare-sulle-procedure-semplificate-per-gli-studi-e-gli-usi-compassionevoli-per-l-emergenza-da-covid-19>
- AIFA. Determina n. 564/2020. *Disposizioni urgenti per l'attivazione di centri clinici per le sperimentazioni cliniche di fase I relative alle infezioni da COVID-19*. Roma: Italia. Agenzia Italiana del Farmaco 2020b. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina_564-2020_attivazione_centri_clinici_spe-cliniche_fase1.pdf/a7d43d64-e679-0ffa-aa54-8391df387a87
- Angus DC, Alexander BM, Berry S, *et al*. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discovery* 2019;18(6). doi: 10.1038/s41573-019-0034-3.
- Avorn J, Kesselheim AR. Up is down - pharmaceutical industry caution vs. federal acceleration of COVID-19 vaccine approval. *N Engl J Med* 2020; 383:1706-1708 doi:10.1056/NEJMp2029479
- Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. *Nature* 2021;589:16. doi: 10.1038/d41586-020-03626-1
- Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020a;580(7805):576-7. doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- Callaway E. The underdog coronavirus vaccines that the world will need if front runners stumble. *Nature* 2020b;585(7825):332-3. doi: 10.1038/d41586-020-02583-z
- Callaway E. Dozen to be deliberately infected with coronavirus in UK “Human challenge” trials. *Nature* 2020c;586:651-2. doi:10.1038/d41586-020-02821-4
- CDC. *Healthy people 2020*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention; 2020. https://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2020.htm
- CEPI. *Global Consortium working with DRC government to introduce second Ebola vaccine*. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; 2019. https://cepi.net/news_cepi/global-consortium-working-with-drc-government-to-introduce-second-ebola-vaccine/
- Chadwick R. COVID-19 and the possibility of solidarity. *Bioethics* 2020;34(7):637. doi.org/10.1111/bioe.12813
- CIOMS. Guideline 20 - Research in disaster and disease outbreaks. In: *International ethical guidelines for health-related research involving humans*. Geneva Council for International Organizations of Medical Sciences, 2019. p. 3-5. <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
- Cohen J. First vaccine may stymie hunt for better ones. *Science* 2020a. <https://www.sciencemag.org/news/2020/10/early-approval-covid-19-vaccine-could-stymie-hunt-better-ones>
- Cohen J. Controversial ‘Human Challenge’ trials for Covid-19 vaccines gain support, *Science* 2020b. <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/controversial-human-challenge-trials-covid-19-vaccines-gain-support>

- CoE. *Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. Oviedo, Council of Europe 4 April 1997. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98>.
- Deming ME, Michael NL, Robb M, Cohen MS, Neuzil KM. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines - The Role for Controlled Human Infection Models. *N Engl J Med* 2020;383(10):e63. doi: 10.1056/NEJMp2020076.
- Diamond MS, Pierson TC. The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic. *Cell Host Microbe* 2020;27(5):699-703. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.021.
- Eyal N, Lipsitch M. It's ethical to test promising coronavirus vaccines against less-promising ones. *PNAS* 2020a;117(32). doi: 10.1073/pnas.2014154117
- Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human Challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis* 2020b;221(11):1752-1756. doi: 10.1093/infdis/jiaa152.
- EMA. *EMA plan for emerging health threats*. London: European Medicines Agency; 2018. (EMA/863454/2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf
- EMA. *EMA Considerations on COVID-19 vaccine approval*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020a. (EMA/592928/2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>
- EMA. *EMA Establishes task force to take quick and coordinated regulatory action related to COVID-19 medicines*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020b. (EMA 194582/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-establishes-task-force-take-quick-coordinated-regulatory-action-related-covid-19-medicines_en.pdf
- EMA. *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020c. (EMA/166423/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf
- EMA. *Initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020d (EMA/213341/2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf
- EMA. *ICH Topic E2A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting*. London: European Medicines Agency; 1995. (CPMP/ICH/377/95). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>
- EMA. *Guideline on Clinical evaluation of new vaccines*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2007. (EMA/CHMP/VWP/164653/2005). <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>.
- Europa. Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 293, 5 novembre 2013.
- Europa. Regolamento (UE) n. 1043/2020 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 luglio 2020 relativo all'esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (COVID-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L. 231 17 luglio 2020

- FDA. *Emergency Use Authorization*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
- FDA. *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19*. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Washington D.C. Food and Drug Administration June 2020a. <https://www.fda.gov/media/139638/download>
- FDA. *Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2020b. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>
- Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, Belongia EA. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):544-50. doi: 10.1093/cid/ciw816
- Grady C, Shah S, Miller F, Danis M, Nicolini M, Ochoa J, Taylor H, Wendler D, Rid A. So much at stake: Ethical tradeoffs in accelerating SARSCoV-2 vaccine development. *Vaccine* 2020;38(41):6381-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.017.
- ICMRA. *First regulatory workshop on COVID-19 facilitates global collaboration on vaccine development*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; 2020a <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-regulatory-workshop-covid-19-facilitates-global-collaboration-vaccine-development>
- ICMRA. *SARS-CoV-2 Vaccines Workshop #2 - Summary*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities 2020b <http://www.icmra.info/drupal/en/news/22june2020/summary>
- ICMRA. *Statement on continuation on vaccine trial*. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities; 2020c. http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/statement_on_continuation_of_vaccine_trials
- Italia. Decreto - Legge 29 ottobre 1999, n. 419. Riordinamento del sistema degli enti pubblici nazionali, a norma degli articoli 11 e 14 della legge 15 marzo 1997, n. 59. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 268*, 15 ottobre 1999.
- Italia. Legge. 28 marzo 2001, n. 145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997, nonché del Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 142*, 24 aprile 2001a.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.294*, 19 dicembre 2001b.
- Italia. Legge 24 aprile 2020 n. 27. Conversione in legge del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 110*, 29 aprile 2020a, supplemento ordinario n. 16.
- Italia. Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23 art. 40 - Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID. *Gazzetta Ufficiale – Edizione Straordinaria n. 94*, 8 aprile 2020b.
- Jamrozik E, Selgelid MJ. *Human challenge studies in endemic settings – ethical and regulatory issues*. Cham: Springer; 2021. (SpringerBriefs in Ethics). doi: 10.1007/978-3-030-41480-1

- Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature* 2020;579(7799):321. doi: 10.1038/d41586-020-00751-9.
- Kahn R, Rid A, Smith PG, Eyal N, Lipsitch M. Choices in vaccine trial design in epidemics of emerging infections. *PLoS Med* 2018;15(8):e1002632. doi:10.1371/journal.pmed.1002632
- Klugman C. The cult of autonomy and why bioethics needs to become more communal. *Bioethics.net* 2020. <http://www.bioethics.net/2020/09/the-cult-of-autonomy-and-why-bioethics-needs-to-become-more-communal/>
- Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. [Comment] COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med* 2020;46(5):1599-1602. doi: 10.3892/ijmm.2020.4733.
- Krause PR, Gruber MF. Emergency use authorization of covid vaccines - safety and efficacy follow-up considerations. *N Engl J Med*. 2020a;383(19):e107. doi: 10.1056/NEJMp2031373.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020a;382(21):1969-73.
- Lurie N, Sharfstein JM, Goodman JL. The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed. *JAMA*. 2020b;324(5):439-440. doi: 10.1001/jama.2020.12461.
- Millum J, Wendler D. The duty to rescue and randomized controlled trials involving serious diseases. *Journal of Moral Philosophy* 2018;15(3): 298-323. doi: 10.1163/17455243-20170012
- Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, Benkeser D, Brown ER, Carone M, Cho I, Donnell D, Fay MP, Fong Y, Han S, Hirsch I, Huang Y, Huang Y, Hyrien O, Juraska M, Luedtke A, Nason M, Vandebosch A, Zhou H, Cohen MS, Corey L, Hartzel J, Follmann D, Gilbert PB. Clinical endpoints for evaluating efficacy in COVID-19 vaccine trials. *Ann Intern Med* 2020:M20-6169. doi: 10.7326/M20-6169.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*. U.S. Department of Health and Human Services; 1979. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>
- Nuremberg Military Tribunal. Permissible medical experiment. [known as The Nuremberg Code]. In: *Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n. 10. Nuremberg, October 1946 - April 1949*. Washington, DC: Government Printing Office; 1949-1953. Vol. 2. p. 181-2.
- Plotkin SA, Caplan A. Extraordinary diseases require extraordinary solutions. *Vaccine* 2020;38(24):3987-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.039.
- Rid A, Roestenberg M. Judging the social value of controlled human infection studies. *Bioethics* 2020;34(8):749-63. doi: 10.1111/bioe.12794.
- Roestenberg M, Hoogerwerf MA, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infect Dis* 2018;18(10):e312-e322. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30177-4.
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8
- Schwartz JL. Evaluating and deploying COVID-19 vaccines - the importance of transparency, scientific integrity, and public trust. *N Engl J Med* 2020;383(18):1703-1705. doi: 10.1056/NEJMp2026393.

- Shah A, Marks PW, Hahn SM. Unwavering regulatory safeguards for COVID-19 vaccines. *JAMA* 2020;324(10):931-2. doi:10.1001/jama.2020.15725.
- Shah SK, Rid A. Ethics of controlled human infection studies: Past, present and future. *Bioethics* 2020a;34(8):745-8. doi: 10.1111/bioe.12801.
- Shah SK, Miller FG, Darton TC, Duenas D, Emerson C, Lynch HF, Jamrozik E, Jecker NS, Kamuya D, Kapulu M, Kimmelman J, MacKay D, Memoli MJ, Murphy SC, Palacios R, Richie TL, Roestenberg M, Saxena A, Saylor K, Selgelid MJ, Vaswani V, Rid A. Ethics of controlled human infection to address COVID-19. *Science*.2020b;368(6493):832-4. doi: 10.1126/science.abc1076.
- Steel R, Buchak L, Eyal N. Why continuing uncertainties are no reason to postpone challenge trials for coronavirus vaccines. *J Med Ethics* 2020;46(12):808-812. doi: 10.1136/medethics-2020-106501.
- UK Government. *Expert partnership to explore and establish human challenge studies of COVID-19 in the UK*. London: UK Government; 2020. <https://www.gov.uk/government/news/expert-partnership-to-explore-and-establish-human-challenge-studies-of-covid-19-in-the-uk>
- UNESCO. *Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization 11 November 2007.
- UNESCO. *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization 19 October 2005. www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/
- Weintraub K. Continuing COVID-19 vaccine trials may put some volunteers at unnecessary risk. Is that ethical? *USA Today* 4/12/2020. <https://eu.usatoday.com/story/news/health/2020/12/04/vaccine-ethics-does-continuing-covid-19-trials-put-volunteers-risk/6473436002/>.
- WHO. *Guideline on nonclinical evaluation of vaccines, Annex 1*. Geneva: World Health Organization; 2005. https://www.who.int/biologicals/vaccines/nonclinical_evaluation_of_vaccines/en/
- WHO. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. Geneva: World Health Organization; 2016a. https://www.who.int/biologicals/Clinical_guidelines_27_January_2016.pdf?ua=1
- WHO. *Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations*. Geneva: World Health Organization; 2016b. https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf
- WHO. *Emergency use listing procedure*. Geneva: World Health Organization; 2020a. <https://www.who.int/publications/m/item/emergency-use-listing-procedure>
- WHO. *Issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access*. Geneva: World Health Organization; 2020b. <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- WHO. *WHO R&D Blueprint, An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19 - Outline of solidarity vaccine trial (draft)*. Geneva: World Health Organization; 2020c. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Outline_CoreProtocol_vaccine_trial_09042020.pdf?ua=1
- WHO. *Key criteria for the ethical acceptability of Covid-19 human challenge studies*. Geneva: World Health Organization; 2020d. <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>

WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19. Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines - why we still need them. *N Engl J Med* 2021; 384:e2

WMA. *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Ferney-Voltaire: World Medical Association 2018. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

2021

1. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Urdiales AM, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. *Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021).
2. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Corsi E, Preziosi J, Sampaolo L, Pizzi E, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Chapin EM, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021).
3. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).

2020

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19*. Versione del 24 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020 Rev.)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali socio-sanitarie e socio-assistenziali*. Versione del 24 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev. 2)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).

10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2 Versione del 7 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica. *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev 2).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 7 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev. 2).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 maggio*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)

26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)
29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).

42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).
43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)
44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)
47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020)
48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. *Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).
49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020)
50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L, Consoli A. *Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 24 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020 Rev.).
51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)
52. Gruppo di lavoro SISVet-ISS. *Protocollo di gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 nelle strutture veterinarie universitarie. Versione dell'11 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 52/2020)
53. Filia A, Urdiales AM, Rota MC. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 53/2020).
54. Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. *Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020).
55. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020)
56. Gruppo di lavoro ISS-INAIL. *Focus on: utilizzo professionale dell'ozono anche in riferimento al COVID-19. Versione del 21 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 56/2020)
57. Gruppo di lavoro ISS Formazione COVID-19. *Formazione per la preparedness nell'emergenza COVID-19: il case report dell'Istituto Superiore di Sanità. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 57/2020)
58. Gruppo di Lavoro ISS, Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, INAIL, Fondazione Bruno Kessler, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, R. *Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-*

CoV-2 nelle scuole e nei servizi educativi dell'infanzia. Versione del 28 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 58/2020 Rev.)

59. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020)
60. Gabbrielli F, Capello F, Tozzi AE, Rabbone I, Caruso M, Garioni M, Taruscio D, Bertinato L, Scarpa M. *Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. Versione del 10 ottobre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020).
61. Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 61/2020).
62. D'Ancona F, Isonne C, Lia L, Urdiales AM, Onder G, Vanacore N, Bellentani MD, Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, Sabbatucci M, Spizzichino M, Benini F, Pizzuto M, Scaccabarozzi G, Pucciarelli G. *Indicazioni per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 negli hospice e nelle cure palliative domiciliari. Versione del 15 dicembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 62/2020).
63. Rota MC, Bellino S, Vescio MF, Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Spuri M, Fabiani M, Bella A, Riccardo F, Pezzotti P. *Apertura delle scuole e andamento dei casi confermati di SARS-CoV-2: la situazione in Italia. Versione del 30 dicembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 63/2020).