



SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

DOCUMENTO SUL VACCINO ANTI-COVID19

LE DOMANDE CHE IL MEDICO SI PONE
versione del 27/12/2020

A CURA DEL GRUPPO VACCINI - SIMG





L'isolamento dei malati, la quarantena dei contatti, l'adozione dei dispositivi di protezione individuale, ma soprattutto la limitazione agli spostamenti e il distanziamento sociale rappresentano, a fronte di sacrifici economici sempre meno sostenibili, misure di mitigazione della pandemia di COVID-19. Fin da subito si è compreso che verosimilmente, soltanto la vaccinazione potrà contribuire in maniera più efficace, alla fine della pandemia.

Sarà necessario disporre di vaccini efficaci e sicuri e raggiungere nel più breve tempo possibile, iniziando dai soggetti più fragili e da quelli esposti a maggior rischio di infezione, un alto numero di individui in maniera omogenea a livello mondiale. Si stima che l' "herd-immunity" potrebbe essere raggiunta con un tasso di copertura compreso tra il 60 e il 70%.

In questi giorni, la promessa del vaccino anti-COVID-19 diventa realtà. Gli effetti devastanti della pandemia di COVID-19 hanno determinato una richiesta pressante da parte del mondo intero volta a giungere in tempi molto brevi alla identificazione di un'efficace vaccinazione protettiva per il più ampio numero di soggetti. Presto i nostri concittadini potranno essere sottoposti a vaccinazione. Veniamo da mesi di drammatiche esperienze e abbiamo davanti a noi mesi complessi, ancora oggi abbiamo molti dubbi sulla vaccinazione anti-covid19 pur nella consapevolezza che un reale vantaggio in termini di sanità pubblica si potrà ottenere solo attraverso una diffusa e capillare campagna vaccinale. Avute negli ultimi giorni le necessarie autorizzazioni di EMA ed AIFA, dopo fasi di registrazione velocizzate, i medici di famiglia devono approntare un solido bagaglio di informazioni e mettere a punto una buona comunicazione con i pazienti, perché mai come in questo momento le informazioni ai pazienti devono essere chiare, coerenti e solidamente supportate da evidenze. Certamente in questo momento storico della medicina generale le cose che più mancano ai colleghi su tutto il territorio nazionale sono il tempo e la serenità per lo studio.

Abbiamo dunque una doppia esigenza: da una parte preparare il nostro bagaglio di nozioni, apprendendo i fondamenti più importanti per la nostra attività e dall'altra essere pronti a rispondere in modo chiaro e trasparente ai numerosi dubbi dei nostri pazienti. I due aspetti sono imprescindibili l'uno dall'altro perché solo con una solida competenza si può effettuare una comunicazione convincente. In questo contesto diviene indispensabile per il MMG attuare un counselling efficace per favorire l'adesione consapevole dei pazienti alla vaccinazione, il tutto coniugando le esigenze di chiarezza e correttezza scientifica con la necessaria sintesi.

Il documento subirà periodici aggiornamenti, alla luce dell'evoluzione delle conoscenze e delle procedure autorizzative ed organizzative.



LE DOMANDE CHE IL MEDICO SI PONE

1) QUALI SONO I VACCINI ANTI-COVID-19? QUALI LE LORO CARATTERISTICHE?

Il Sars-CoV-2 è un virus a RNA della famiglia delle Coronaviridae che codifica 4 proteine. La proteina S (spike) è una di queste (Dharma et al 2020). Essa rappresenta il mezzo con cui il virus si ancora alle cellule dell'ospite. E' inoltre considerata il principale target antigenico del virus. La maggior parte dei vaccini in corso di studio ha come obiettivo l'immunizzazione del soggetto vaccinato tramite la produzione di anticorpi neutralizzanti nei confronti di questa proteina (Addeia et al 2020).

I candidati vaccini includono:

1. vaccini basati su acido (mRNA o DNA)
2. vaccini a virus inattivato
3. vaccini a virus attenuato
4. vaccini a subunità proteiche
5. vaccini a vettore virale (adenovirus umano o di scimpanzè)

La tabella seguente ne riassume le principali caratteristiche:



Piattaforma	Descrizione	Vantaggi	Svantaggi
Vettore virale ricombinante	Virus non correlato, progettato per codificare il gene bersaglio dell'agente patogeno. I vettori vitali possono essere replicanti o non replicanti	Ampia risposta immunitaria cellulare ed umorale	Possibile immunità preesistente contro il vettore. Rischio di ritorno alla virulenza. Limitazioni nella produzione su larga scala
Inattivato	Virus patogeno inattivato da sostanze chimiche	Di facile preparazione. Elevata sicurezza	Efficacia variabile
Virus Vivo attenuato	Virus vivo il cui genoma è modificato in modo da dare una risposta immunitaria, ma non la malattia. Attualmente nessun vaccino in studio con queste caratteristiche	Induce un'immunità a lungo termine	Produzione molto costosa
Subunità proteiche	Componenti della proteina dell'antigene bersaglio prodotta in laboratorio, alcuni vaccini possono utilizzare la tecnologia delle nanoparticelle	Elevata sicurezza. Adattabilità	Costi elevati. Bassa immunogenicità, può richiedere l'utilizzo di adiuvanti o di dosi ripetute
Particelle virali simili	Proteine strutturali virali auto-assemblanti non infettive. Attualmente nessun vaccino in studio con queste caratteristiche	Induce una forte risposta immunitaria	Limitazioni nella produzione
mRNA	mRNA che codifica l'antigene bersaglio (può essere incapsulato con nanoparticelle a base di lipidi o polimeri)	Facile progettazione e rapida produzione. Induce una forte risposta immunitaria	Richiede che l'mRNA sia incapsulato altrimenti è instabile in condizioni fisiologiche
DNA	DNA che codifica l'antigene bersaglio	Facile progettazione e rapida produzione	Può richiedere un approccio speciale per la somministrazione del vaccino (ad es. dispositivo di elettroporazione). Può richiedere un adiuvante. Incertezza nella sicurezza

Modificato da : Koirala A et al.: Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatric Respirat Rev.* 2020;35:43-49. doi:10.1016/j.prrv.2020.06.010



2) QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO ANTI- COVID19 CHE ARRIVERA' PER PRIMO IN ITALIA?

I primi due vaccini in avanzata fase autorizzativa sono quelli a mRNA (Pfizer e Moderna). Successivamente si attende l'autorizzazione del vaccino a vettore adenovirale (AstraZeneca). Questi vaccini utilizzano il codice genetico del patogeno e, una volta entrati nelle cellule dell'ospite tramite meccanismo di endocitosi, ne inducono la trascrizione del codice e quindi la produzione della proteina S (Spike) la quale a sua volta determinerà l'attivazione del sistema immunitario con produzione di anticorpi neutralizzanti (Amanat et al 2020). L'mRNA è successivamente degradato nel giro di pochi giorni.

Il vaccino BNT162b2 (Comirnaty-Pfizer) è stato testato in termini di efficacia e sicurezza su circa 44.000 partecipanti alla sperimentazione clinica di fase 3. Oltre 36.000 di essi hanno concluso il programma di vaccinazione e controlli. L'endpoint primario di efficacia è stato considerato l'infezione confermata in laboratorio da Covid-19. I partecipanti (di età compresa tra 16 e 89 anni) sono stati suddivisi nel gruppo trattato con due dosi di vaccino a distanza di 3 settimane e nel gruppo di controllo con due dosi di placebo. La protezione si è dimostrata efficace dopo una settimana dalla seconda dose. (Spike) Sono stati rilevati 8 casi di malattia nel gruppo dei vaccinati e 162 casi nel gruppo placebo, con una efficacia stimata del 95% (IC 90.3-97.6). La medesima efficacia è stata verificata anche nei sottogruppi (età, sesso, razza, BMI e condizioni patologiche) (Polack et al NEJM 2020).

L'endpoint è stato stabilito sulle forme clinicamente manifeste di Covid 19. L'ipotesi teorica di una infezione asintomatica da parte dei soggetti vaccinati verrà in qualche modo smentita o meno dal prosieguo del monitoraggio sui soggetti vaccinati e sui loro dati sierologici anticorpali.

3) QUALI DATI CI SONO SULLA SICUREZZA DEL VACCINO ANTI-COVID19?

In termini di sicurezza, il vaccino Pfizer, nei due mesi di osservazione della sperimentazione di fase 3, ha mostrato dati sovrapponibili a quelli di altri vaccini antivirali. L'endpoint primario era il rilievo di eventi avversi locali o sistemici. In particolare, gli eventi avversi sistemici più frequenti sono stati, nell'ordine, stanchezza, mal di testa, dolori muscolari e febbre. Si sono registrati 4 eventi gravi (paresi della spalla, aritmia parossistica e linfadenopatia). Nessuna morte è stata attribuita al vaccino. Il profilo complessivo di sicurezza, nei limiti dei due mesi di osservazione, si è dimostrato molto buono (Polack et al NEJM 2020).



4) A CHI È DESTINATO IL VACCINO ANTI-COVID19?

In Italia è previsto l'inizio della campagna vaccinale di massa entro il primo trimestre del 2021 partendo, come consigliato dall'OMS, con la vaccinazione del personale socio-sanitario e dei soggetti fragili.

Al fine di sfruttare l'effetto protettivo diretto dei vaccini, sono state identificate le seguenti categorie da vaccinare in via prioritaria nelle fasi iniziali:

- Operatori sanitari e sociosanitari
- Residenti e personale dei presidi residenziali per anziani.
- Persone di età avanzata.

Naturalmente, con l'aumento delle dosi di vaccino si inizierà a sottoporre a vaccinazione le altre categorie di individui, fra le quali quelle appartenenti ai servizi essenziali, quali anzitutto gli insegnanti ed il personale scolastico, le forze dell'ordine, il personale delle carceri e dei luoghi di comunità, etc.

Nel corso dell'epidemia si potrà attuare una strategia di tipo adattativo, qualora venissero identificate particolari categorie a rischio o gruppi di popolazione in grado di sostenere la trasmissione dell'infezione nella comunità, o nel caso in cui si sviluppasse focolai epidemici rilevanti in specifiche aree del Paese, destinando eventuali scorte di vaccino a strategie vaccinali di tipo "reattivo" (reactive vaccination) (1)

1. [Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Ministero della Salute](#)

5) QUAL È LA POSOLOGIA E IL MODO DI SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO ANTI-COVID19?

Il vaccino BNT162b2 mRNA di Pfizer viene somministrato in due dosi da 0.3 µg (0.3 ml) a 21 giorni di distanza per via intramuscolare sul deltoide. (Fernando e al 2020) 1. Il vaccino mRNA 1273 di Moderna viene somministrato in due dosi da 100 µg (0.5 ml) a distanza di 28 giorni per via intramuscolare sul deltoide. (Evan e al 2020) 2.

1. Fernando et al Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N. Engl. J Med 2020
2. Evan e al Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults NEJM 2020

6) COME VERRÀ DISTRIBUITO IL VACCINO ANTI-COVID19 E SARANNO VACCINATI I RAGAZZI CON ETÀ INFERIORE AI 16 ANNI?

Il Commissario Straordinario per l'attuazione delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19 della Presidenza del Consiglio dei Ministri è



responsabile degli aspetti relativi alla logistica e alla catena di approvvigionamento, stoccaggio e trasporto dei vaccini. Per i vaccini che necessitano di catena del freddo standard (tra i 2° e gli 8°) si adotterà un modello di distribuzione "hub and spoke", con 1 sito nazionale di stoccaggio e una serie di siti territoriali di secondo livello. Per quanto riguarda invece i vaccini che necessitano di catena del freddo estrema, questi verranno consegnati direttamente dall'azienda produttrice presso 300 punti vaccinali, che sono stati condivisi con le Regioni e le Province Autonome. Nella fase iniziale della campagna vaccinale si prevede una gestione centralizzata della vaccinazione con l'identificazione di siti ospedalieri o peri-ospedalieri e l'impegno di unità mobili destinate alla vaccinazione delle persone impossibilitate a raggiungere i punti di vaccinazione. Il personale delle unità vaccinali sarà costituito da un numero flessibile di medici, infermieri, assistenti sanitari, OSS e personale amministrativo di supporto (1).

1. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Ministero della Salute

Salvo casi particolari la vaccinazione per i soggetti inferiori a 16 anni non è indicata. Gli studi sui vaccini SARS-CoV-2 su soggetti con età inferiore a 16 anni sono iniziati tardivamente, quindi sono presenti dati limitati sulla sicurezza e l'immunogenicità in questo gruppo. Inoltre i bambini e i giovani hanno un rischio molto basso di incorrere in una malattia grave o morte causata da SARS-CoV-2, rispetto a soggetti adulti. Anche per questo motivo, al momento, i vaccini COVID-19 non sono abitualmente raccomandati per persone di età inferiore ai 16 anni.

Dato l'aumento del rischio di esposizione a infezioni ed epidemie in contesti istituzionali, la vaccinazione può essere considerata per i bambini con gravi neuro-disabilità (tra cui paralisi cerebrale, grave autismo e sindrome di Down) che trascorrono regolarmente del tempo in contesti istituzionali. Poiché vi sono dati limitati sull'uso dei vaccini COVID-19 nei bambini, la vaccinazione dovrebbe essere considerata nei soggetti più grandi (ad esempio quelli di età pari o superiore a 12 anni), che hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione e ammalarsi.

Le raccomandazioni sulla vaccinazione dei bambini con altre patologie saranno valutate dopo ulteriori dati sull'utilizzo dei vaccini negli adulti, i quali dovrebbero consentire una migliore valutazione dei rischi e dei benefici.

1. Waterfield, T. Seroprevalence of SARS-CoV2 antibodies in children – A prospective multicentre cohort study. (2020)
2. Whittaker, E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. (2020)



7) SARANNO VACCINATI GLI ADULTI CON ETÀ SUPERIORE AI 65 ANNI?

Sì, gli adulti con età superiore ai 65 anni saranno vaccinati.

Studi epidemiologici hanno dimostrato (1-3) che il rischio di morte o di malattia grave dovuta ad infezione da SARS-CoV-2 incrementa in maniera importante all'aumentare dell'età del soggetto. Inoltre gli studi di fase III di Pfizer e BioNTech (Pfizer and BioNTech conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints) hanno dimostrato un'efficacia del vaccino del 94% proprio nei soggetti con più di 65 anni.

1. Ramasamy M, Minassian A, Ewer K et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet Nov 18 2020.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020 Aug;584(7821):430-436
3. ECDCa. Risk factors and risk groups. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>. (Accessed: 3rd October 2020).
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>

8) I PAZIENTI CHE HANNO AVUTO IL COVID19 DOVRANNO ESSERE SOTTOPOSTI A VACCINAZIONE?

L'efficacia sia del vaccino BNT162b2 mRNA di Pfizer che di quello mRNA 1273 di Moderna è stata valutata soprattutto in individui senza precedente evidenza di malattia COVID-19 e in molti lavori i pazienti con precedente infezione sono stati esclusi dagli studi di fase 3.

Nel piccolo sottogruppo di quelli con storia documentata di infezione prima della vaccinazione si sono verificati pochissimi casi di COVID-19 confermato (più casi nel gruppo placebo rispetto al gruppo vaccino).

Ad oggi i dati disponibili non sono però sufficienti per trarre conclusioni sui benefici in questi individui, ma suggeriscono comunque che questo gruppo può essere a rischio di reinfezione e potrebbe trarre beneficio dalla vaccinazione (FDA dec 2020.)³⁻⁴

Nel nostro paese il piano strategico per la vaccinazione anti SARS-CoV2 non prevede l'inserimento di questi soggetti nei gruppi prioritari che riceveranno il vaccino nella prima fase. (Piano strategico Ministero della Salute dic 2020)⁵

1. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine dec 2020
2. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine 17 dec 2020
3. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Ministero della Salute



10) ESISTE INDICAZIONE A VACCINARE I PAZIENTI NEOPLASTICI?

La chemioterapia, la radioterapia, le terapie con anticorpi monoclonali e gli inibitori delle protein-kinasi, compresa l'eventuale associazione con steroidi sistemici per più di 30 giorni ad una dose equivalente di prednisolone maggiore di 20 mg /die in qualsiasi età, possono indurre nel paziente una immunosoppressione.

I pazienti neoplastici in fase di remissione della loro malattia non presentano controindicazioni alla vaccinazione.

Vengono considerati categorie estremamente vulnerabili alla infezione da SARS-CoV-2 le seguenti categorie:

- A. pazienti con tumore in trattamento chemioterapico
- B. pazienti con neoplasie del polmone in trattamento radioterapico radicale
- C. pazienti con tumori del sangue o del midollo come leucemie, linfomi o mielomi a qualsiasi stadio di trattamento
- D. pazienti in trattamento immunoterapico o con anticorpi monoclonali
- E. paziente in trattamento mirato (*targeted cancer therapy*) come gli inibitori delle proteinkinasi

Per tutti questi soggetti la vaccinazione anti COVID (come per altre vaccinazioni) non è controindicata ma il ricevente può presentare una risposta immunitaria subottimale.

Dobbiamo ricordare, come regola generale, che solamente i vaccini contenenti virus vivi attenuati non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria alterata.

1. www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19

11) I PAZIENTI CON IMMUNOSOPPRESSIONE SARANNO VACCINATI?

L'immunosoppressione o immuno-incompetenza può essere dovuta a malattie (infezioni da HIV, malattie genetiche che colpiscono il sistema immunitario) o a terapie immuno-modulanti (antirigetto), anti α TNF (per l'artrite reumatoide) o anticorpi monoclonali (per la sclerosi multipla, linfomi non-Hodgkin, leucemie mieloidi croniche) o inibitori delle protein-kinasi (per la leucemia mieloide cronica, tumori stromali gastrointestinali, tumori del polmone non-a piccole cellule, tumori metastatico del rene, epatocarcinoma o carcinoma mammario) o i PARP-inibitori (per i tumori dell'ovaio da mutazione dei geni BRCA1 e 2). Anche in questi casi, la vaccinazione anti COVID (come per altre vaccinazioni) non è controindicata ma il ricevente può presentare una risposta immunitaria subottimale. Dobbiamo ricordare, come regola generale, che solamente i vaccini contenenti virus vivi attenuati non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria alterata.

1. www.gov.uk/government/publications/COVID-19-the-green-book-chapter-14a



12) DOVREMO SCEGLIERE IL VACCINO GIUSTO PER IL PAZIENTE?

Ad oggi probabilmente dovremo utilizzare il vaccino che avremo a disposizione. Nelle prime fasi della campagna vaccinale probabilmente avremo a disposizione un solo vaccino, quindi non avremo una possibilità di scelta. Con il passare dei mesi verranno approvati più vaccini, così in base ai vari studi effettuati sulle varie categorie di popolazione, presumibilmente si potrà osservare se un vaccino è più o meno adatto alla singola persona.

13) QUANTO DURA L'EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-COVID19?

Poiché le analisi intermedie e finali di tutti gli studi disponibili finora sono effettuate su un follow-up di durata limitata, non è stato possibile valutare l'efficacia dei vaccini ad mRNA per un periodo superiore a 2 mesi. Attualmente, non ci sono **conoscenze sufficienti** su quanto tempo durerà l'immunità conferita dai vaccini o se saranno necessarie dosi di richiamo periodiche. (FDA dec 2020.)³⁻⁴

Uno studio ha dimostrato che i livelli anticorpali generati dal vaccino mRNA 1273 Moderna si sono mantenuti elevati dopo 3 mesi dalla seconda iniezione. (Alicia e al 2020)

Le conoscenze sui vaccini contro altri tipi di coronavirus indicano che la protezione dovrebbe essere di almeno 9-12 mesi.

1. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine 10 dec 2020
2. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine 17 dec 2020
3. Widge et al Durability of response after SARS- CoV2 mRNA 1273 vaccination NEngl J Med 2020

14) SE IL PAZIENTE SOFFRE DI ALLERGIE QUALI PRECAUZIONI SARANNO PRESE?

Una recente segnalazione dal parte dell'Agencia Regulatoria del Regno Unito, consiglia di evitare in via precauzionale la somministrazione del vaccino anti COVID di Pfizer-BioNTech alle persone predisposte a reazioni allergiche significative (1). Due operatori sanitari del Sistema Sanitario Inglese, con una anamnesi di manifestazioni allergiche significative, hanno presentato una reazione anafilattica dopo la somministrazione del vaccino anti COVID, che si è risolta a breve. La raccomandazione dell'Agencia Regulatoria Inglese è rivolta a coloro che hanno avuto reazioni allergiche significative a medicinali, alimenti o vaccini.

Ora ci troviamo in una fase in cui la somministrazione del vaccino avviene a centinaia di migliaia di persone al di là dei numeri della fase 3 della sperimentazione, e la farmacovigilanza assume un ruolo fondamentale.



Un comunicato stampa congiunto tra le due più importanti Società Scientifiche di Allergologia Clinica (2,3) italiane, ha sottolineato quanto segue:

- a. reazioni di tipo anafilattico sono, seppur raramente, segnalate anche per altri tipi di vaccino
- b. l'attuale carenza di esperienza relativa agli eventi avversi di questo vaccino non permette di formulare ipotesi ragionevoli sulle cause e i meccanismi che hanno determinato le suddette reazioni allergiche
- c. le linee guida europee EAACI (4) sottolineano che gli unici fattori di rischio per reazioni allergiche a vaccini sono una pregressa reazione al medesimo vaccino e la concomitante presenza di mastocitosi, malattia rara a rischio di reazioni anafilattiche anche spontanee

Allo stato attuale dobbiamo far riferimento alla raccomandazione da parte dell'ente regolatorio inglese di porre attenzione e per il momento evitare la somministrazione del vaccino a individui con una anamnesi significativa di reazioni allergiche importanti di qualsiasi tipo.

1. Confirmation of guidance to vaccinations centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer-BioNTech vaccine. Medicine & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19
2. Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia clinica (www.siaaic.org)
3. Associazione Allergologia e Immunologia Italiana Territoriali e Ospedalieri (www.aaiito.it)
4. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (www.eaaci.org)

15) I PAZIENTI DOVRANNO FIRMARE UN CONSENSO INFORMATO?

Anche questo vaccino prevede il consenso del paziente a cui verrà proposto. Il modulo da leggere attentamente, compilare e firmare è disponibile online.