



# Raccomandazioni di vaccinazione con i vaccini a mRNA contro la COVID-19 (stato: 13.04.22)

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)

## Indice

<b>1. Introduzione</b>	<b>4</b>
<b>2. Raccomandazioni per la vaccinazione anti-COVID-19 con vaccini a mRNA</b>	<b>4</b>
2.1.1 Raccomandazioni di vaccinazione per l'immunizzazione di base (prima vaccinazione)	4
2.1.2 Schema di vaccinazione per persone con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata (immunizzazione di base)	6
2.1.3 Determinazione degli anticorpi contro il SARS-CoV-2 (sierologia) e vaccinazione	8
2.2 Accesso alla vaccinazione del gruppo target 1 (PPR) in base al rischio di decorso grave della COVID-19	8
2.3 Esecuzione della vaccinazione	9
2.3.1 Determinazione dell'indicazione, misure precauzionali e controindicazioni	9
2.3.2 Consenso informato	10
2.3.3 Somministrazione	11
2.3.4 Documentazione della vaccinazione	12
<b>3. Vaccinazione di persone particolarmente a rischio (gruppo target 1)</b>	<b>12</b>
3.1 Definizione	12
3.2 Commento all'ordine di priorità stabilito per le PPR (cfr. cap. 2.2) in caso di disponibilità limitata del vaccino	12
3.3 Vaccinazione di persone affette da immunodeficienza	13
3.3.1 Raccomandazione per l'immunizzazione di base di persone gravemente immunosopresse con 3 dosi di un vaccino anti-COVID-19 a mRNA	14
3.3.2 Vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali	16
3.4 Vaccinazione in vista di una gravidanza, in gravidanza e durante l'allattamento	17
3.5 Obiettivi vaccinali specifici	18
3.6 Analisi del rapporto rischi-benefici	18
<b>4. Vaccinazione del personale sanitario a contatto con pazienti / del personale di assistenza a PPR (gruppo target 2)</b>	<b>18</b>
4.1 Definizione	18
4.2 Obiettivi vaccinali specifici	18
4.3 Analisi del rapporto rischi-benefici	19
<b>5. Contatti stretti (membri della stessa economia domestica) segnatamente di persone particolarmente a rischio affette da immunodeficienza (gruppo target 3)</b>	<b>19</b>
5.1 Definizione	19



5.2	Obiettivi vaccinali specifici	20
5.3	Analisi del rapporto rischi-benefici	20
<b>6.</b>	<b>Persone a partire dai 16 anni residenti in strutture collettive con un elevato rischio di infezione e di focolaio (gruppo target 4)</b>	<b>20</b>
6.1	Definizione	20
6.2	Obiettivi vaccinali specifici	20
6.3	Analisi del rapporto rischi-benefici	21
<b>7.</b>	<b>Tutte le persone di 16-64 anni (gruppo target 5)</b>	<b>21</b>
7.1	Definizione e obiettivi vaccinali specifici	21
7.2	Analisi del rapporto rischi-benefici	21
<b>8.</b>	<b>Adolescenti di 12-15 anni (gruppo target 6)</b>	<b>21</b>
8.1	Definizione e obiettivi vaccinali specifici	21
8.2	Analisi del rapporto rischi-benefici	22
<b>9.</b>	<b>Bambini di 5-11 anni (gruppo target 7)</b>	<b>23</b>
9.1	Definizione e obiettivi vaccinali specifici	23
9.2	Analisi del rapporto rischi-benefici	24
<b>10.</b>	<b>Caratteristiche dei vaccini a mRNA</b>	<b>25</b>
10.1	Vaccini a mRNA	25
10.2	Comirnaty®	25
10.2.1	Omologazione	25
10.2.2	Componenti	25
10.2.3	Preparazione del vaccino	25
10.2.4	Immunogenicità	26
10.2.5	Efficacia negli studi clinici contro le varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020	27
10.2.6	Effetti indesiderati della vaccinazione	29
10.3	Spikevax®	31
10.3.1	Omologazione	31
10.3.2	Componenti	31
10.3.3	Preparazione del vaccino	31
10.3.4	Immunogenicità	32
10.3.5	Efficacia negli studi clinici contro le varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020	32
10.3.6	Effetti indesiderati della vaccinazione	34
10.4	Insorgenza di miocarditi/pericarditi dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA	35
10.5	Raccomandazione di vaccinazione per le persone che dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica	38
10.5.1	Reazione allergica confermata da uno specialista (anafilassi) dopo la 1 <sup>a</sup> o la 2 <sup>a</sup> dose di vaccino	38
10.5.2	Grave reazione sistemica di natura non allergica confermata da uno specialista dopo la 1 <sup>a</sup> o la 2 <sup>a</sup> dose di vaccino	39



<b>11. Documentazione e notifica degli effetti indesiderati della vaccinazione</b>	<b>39</b>
<b>12. Accettazione della vaccinazione</b>	<b>40</b>
<b>13. Volontarietà della vaccinazione</b>	<b>40</b>
<b>14. Assunzione dei costi</b>	<b>40</b>
<b>15. Accesso alla vaccinazione</b>	<b>40</b>
<b>Allegato 1: attuazione nei Cantoni</b>	<b>42</b>
<b>Allegato 2: raccomandazione per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)</b>	<b>43</b>
<b>Allegato 3: raccomandazione per l'immunizzazione di base con vaccini anti-COVID-19 diversi</b>	<b>45</b>
<b>Allegato 4: sintesi delle caratteristiche dei vaccini a mRNA (efficacia, durata della protezione, effetti sulla trasmissione del virus) (in fase di rielaborazione)</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>48</b>

### Riepilogo delle tabelle

Tabella 1a: panoramica dei vaccini a mRNA e raccomandazione di vaccinazione	Pagina 5
Tabella 1b: schema di vaccinazione per persone con o senza infezione da SARS-CoV-2 confermata	Pagina 6
Tabella 2: Definizioni delle malattie per persone con malattie croniche ad altissimo rischio	Pagina 13
Tabella 3a: Efficacia del vaccino Comirnaty® contro la COVID-19 (dai 16 anni)	Pagina 28
Tabella 3b: Efficacia del vaccino Covid-19 Vaccine Moderna® contro la COVID-19 (dai 16 anni)	Pagina 33
Allegato 2: raccomandazione per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)	Pagina 43
Allegato 4: sintesi delle caratteristiche dei vaccini a mRNA (efficacia, durata della protezione, effetti sulla trasmissione del virus)	In fase di rielaborazione

Tutti gli adeguamenti rilevanti apportati dall'ultimo aggiornamento del 21 gennaio 2022 sono in blu nel testo.

- La raccomandazione di vaccinazione per le persone che hanno mostrato in seguito alla vaccinazione una reazione anafilattica confermata da uno specialista e per le quali un'ulteriore dose di vaccino a mRNA è controindicata è stata aggiornata (cfr. cap. 10.5.1).

Per queste persone la serie di vaccinazioni anti-COVID-19 può essere completata, d'intesa con uno specialista in allergologia e immunologia clinica, anche con il vaccino a subunità adiuvato Nuvaxovid® di Novavax (intervallo minimo di 28 giorni tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19 o 4 mesi dopo il completamento dell'immunizzazione di base). Uno schema di vaccinazione eterologo con Nuvaxovid® non rientra nell'omologazione ed è raccomandato off-label per le persone summenzionate.



## 1. Introduzione

La raccomandazione di vaccinazione si basa sulla strategia di vaccinazione anti-COVID-19 dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e della Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) pubblicata il 17 dicembre 2020 (disponibile in tedesco e francese) ed è oggetto di costanti aggiornamenti alla luce dei dati e delle conoscenze scientifiche più recenti. La seguente raccomandazione di vaccinazione concerne i vaccini a mRNA. La vaccinazione anti-COVID-19 intende contribuire a proteggere e salvaguardare la salute della popolazione in Svizzera, obiettivo che deve essere raggiunto in primo luogo riducendo il carico di malattia. L'eliminazione dell'agente patogeno attualmente non rientra tra gli obiettivi della prevenzione vaccinale a livello nazionale e internazionale.

Gli obiettivi prioritari della vaccinazione sono:

1. ridurre il carico di malattia COVID-19 e in particolare i decorsi gravi e letali;
2. garantire l'assistenza sanitaria;
3. ridurre le conseguenze negative sul piano sanitario, psicologico, sociale ed economico della pandemia di COVID-19.

La chiave per la realizzazione di questi obiettivi risiede in una strategia basata su gruppi a rischio e si rivolge ai seguenti gruppi target 1–4 (a partire dai 16 anni) in ordine gerarchico decrescente:

1. persone particolarmente a rischio (PPR);
2. personale sanitario a contatto con pazienti e personale di assistenza a PPR;
3. contatti stretti in particolare di PPR immunodeficienti (membri della stessa economia domestica);
4. persone a partire dai 16 anni residenti in strutture collettive con un elevato rischio di infezione e di focolaio.

La strategia di vaccinazione anti-COVID-19 e gli obiettivi vaccinali sovraordinati si applicano anche a eventuali vaccinazioni di richiamo. Lo scopo della vaccinazione di richiamo è ridurre i decorsi gravi di COVID-19 e i ricoveri, contribuendo inoltre a evitare il sovraccarico dell'assistenza sanitaria (cfr. il supplemento «Raccomandazione di vaccinazione di richiamo anti-COVID-19 con vaccino a mRNA», disponibile in tedesco e francese).

## 2. Raccomandazioni per la vaccinazione anti-COVID-19 con vaccini a mRNA

### 2.1.1 Raccomandazioni di vaccinazione per l'immunizzazione di base (prima vaccinazione)

I vaccini a mRNA Comirnaty® (di Pfizer/BioNTech) e Spikevax® (di Moderna) sono simili e possiedono le caratteristiche necessarie (efficacia e sicurezza, per i dettagli cfr. cap. 10) per raggiungere gli obiettivi vaccinali specifici per i gruppi target 1-6 (cfr. strategia di vaccinazione). La vaccinazione è raccomandata a tutti coloro che fanno parte dei gruppi target 1-6, ossia le persone a partire dai 12 anni.

Il vaccino Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) è omologato per le persone a partire dai 5 anni e Spikevax® (Moderna) per le persone a partire dai 12 anni (cfr. tabella 1a), senza alcun limite di età superiore. Per l'immunizzazione di base, alle persone al di sotto dei 30 anni è raccomandato in via preferenziale Comirnaty® (cfr. cap. 10.4). Ai bambini di 5-11 anni (gruppo target 7) è raccomandata una vaccinazione anti-COVID-19 con il vaccino a mRNA Comirnaty® a seguito di una valutazione del rapporto rischi-benefici individuale (cfr. cap. 9). La vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA è raccomandata a tutte le donne prima e durante la gravidanza (idealmente a partire dal 2° trimestre) nonché durante l'allattamento. Per ulteriori informazioni sulla vaccinazione in gravidanza, cfr. capitolo 3.4.



**Tabella 1a: panoramica dei vaccini a mRNA e schema di vaccinazione per l'immunizzazione di base e la vaccinazione di richiamo anti-COVID-19**

Vaccino (denominazione tecnica)  Ditta	Gruppi tar- get racco- mandati	Omologa- zione di Swissmedic per età	Numero di dosi (applicazione) Schema di vac- cinazione racco- mandato (inter- vallo massimo)	Intervallo minimo tra le dosi (secondo l'omologa- zione)	Volume del vaccino  (informazione professionale)  Dosaggio dell'antigene per dose
<b>Immunizzazione di base (prima vaccinazione):</b> deve avvenire con lo stesso vaccino a mRNA.					
<b>Comirnaty®</b> (BNT162b2)  Pfizer/BioNTech	1-6 <sup>1) 2)</sup>	≥ 5 anni	2 dosi (i.m.) <sup>2) 3)</sup>  0, 4 settimane	21 giorni	0,3 ml ( <a href="#">link</a> ) 30 µg
	7 (5-11 anni)				<i>Vaccino pedia- trico*</i> : 0,2 ml ( <a href="#">link</a> ) 10 µg
<b>Spikevax®</b> (mRNA-1273)  Moderna	1-6 <sup>1) 2) 6)</sup>	≥ 12 anni	2 dosi (i.m.) <sup>2) 3)</sup>  0, 4 settimane	28 giorni	0,5 ml ( <a href="#">link</a> )  100 µg
<b>Vaccinazione di richiamo</b> <sup>4)</sup> : si raccomanda di utilizzare laddove possibile lo stesso vaccino a mRNA impiegato nell'immunizzazione di base. In mancanza di esso, la vaccinazione può avvenire con l'altro vaccino a mRNA.					
<b>Comirnaty®</b> (BNT162b2)  Pfizer/BioNTech	V. supple- mento <sup>4)</sup>	V. <u>Swissmedic</u> (23.11.2021)	1 dose (i.m.)  Almeno 4 mesi dopo la prima dose di vaccino anti-COVID-19 o un'infezione da SARS-CoV-2 confermata <sup>5)</sup>	6 mesi dopo la 2 <sup>a</sup> dose	0,3 ml ( <a href="#">link</a> )  30 µg
		V. <u>Swissmedic</u> (26.11.2021)			0,25 ml ( <a href="#">link</a> )  50 µg
<b>Spikevax®</b> <sup>6)</sup> (mRNA-1273)  Moderna					

<sup>1)</sup> Per la vaccinazione di donne incinte cfr. cap. 3.4.; <sup>2)</sup> Per la vaccinazione di persone con un'immunodeficienza grave o persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali cfr. cap. 3.3.1 risp. 3.3.2; <sup>3)</sup> Schema di vaccinazione per persone con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata cfr. cap. 2.1.2.

<sup>4)</sup> Per la raccomandazione sulla vaccinazione di richiamo anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA cfr. il supplemento, disponibile in tedesco e francese.

<sup>5)</sup> Se un'infezione confermata si verifica > 4 mesi dopo il completamento dell'immunizzazione di base, tale infezione conta come un richiamo, pertanto la vaccinazione di richiamo in quel momento non è necessaria. Per le persone particolarmente a rischio e le persone particolarmente esposte (p. es. il personale sanitario) in casi singoli può essere raccomandata una vaccinazione di richiamo se l'infezione risale a > 4 mesi prima.

<sup>6)</sup> Alle persone di < 30 anni si raccomanda in via preferenziale il vaccino Comirnaty® (cfr. cap. 10.4).

\* Per la vaccinazione della fascia di età 5-11 anni è omologato solo Comirnaty® nella formulazione pediatrica, il quale pertanto è l'unico vaccino raccomandato. Per la formulazione cfr. cap. 10.2.

Lo schema di vaccinazione raccomandato per l'immunizzazione di base comprende per entrambi i vaccini a mRNA e per tutte le fasce di età / i gruppi target 2 dosi dello stesso vaccino a distanza di 4 settimane (28 giorni), ad eccezione delle persone gravemente immunodeficienti a partire dai 12 anni, che ricevono 3 dosi di vaccino (cfr. cap. 3.4.). Comirnaty® è stato omologato con un intervallo minimo di 21 giorni tra la prima e la seconda dose, Spikevax® con un intervallo minimo di 28 giorni. La 2<sup>a</sup> dose di vaccino è indispensabile per creare una protezione più alta possibile e costante (immunizzazione di base). Affinché la protezione vaccinale completa si costituisca il più rapidamente possibile si raccomanda un intervallo di 4-6 settimane tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose [1], ma non vi è alcun intervallo massimo.



**Per le persone  $\geq 12$  anni si raccomanda una vaccinazione di richiamo<sup>1</sup> almeno 4 mesi dopo l'immunizzazione di base completa<sup>2</sup> con un vaccino anti-COVID-19. Per la raccomandazione dettagliata circa la vaccinazione di richiamo e la procedura in caso di impiego di altri vaccini per l'immunizzazione di base si veda il supplemento «Raccomandazione di vaccinazione di richiamo anti-COVID-19 con vaccino a mRNA», disponibile in tedesco e francese).**

### 2.1.2 Schema di vaccinazione per persone con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata (immunizzazione di base)

**Raccomandazione** (cfr. anche lo schema di vaccinazione alla tabella 1b):

**Alle persone a partire dai 12 anni con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata è raccomandata una vaccinazione anti-COVID-19 entro 3 mesi dall'infezione (intervallo minimo di 4 settimane) con una sola dose di vaccino.** In deroga a ciò, le PPR gravemente immunodeficienti e guarite che hanno più di 12 anni devono essere vaccinate entro 3 mesi dall'infezione con 2 dosi di vaccino a distanza di 4 settimane.

Per la raccomandazione circa la vaccinazione dei bambini di 5-11 anni con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata cfr. capitolo 9.

**Tabella 1b: schema di vaccinazione per l'immunizzazione di base di persone  $\geq 12$  anni con o senza infezione da SARS-CoV-2 confermata<sup>1</sup>.** Per i bambini di 5-11 anni cfr. capitolo 9.

Schemi di vaccinazione <i>Numero delle dosi di vaccino e intervalli tra dosi risp. tra infezione e vaccinazione</i>	a) Persona <u>senza</u> infezione da SARS-CoV-2	b) Persona <u>con</u> infezione da SARS-CoV-2 confermata <sup>1)</sup> <u>prima della 1<sup>a</sup> dose</u>	c) Persona <u>con</u> infezione da SARS-CoV-2 confermata <sup>1)</sup> <u>&lt; 4 settimane dopo la 1<sup>a</sup> dose</u>	c) Persona <u>con</u> infezione da SARS-CoV-2 confermata <sup>1)</sup> <u><math>\geq 4</math> settimane dopo la 1<sup>a</sup> dose</u>
<b>Popolazione generale e persone particolarmente a rischio (PPR)</b>	2 dosi a distanza di 4 settimane	1 dose* raccomandata 1-3 mesi dopo l'infezione <sup>2)</sup>	1 ulteriore dose* raccomandata 1-3 mesi dopo l'infezione <sup>2)</sup>	Nessuna ulteriore dose* raccomandata
<b>Persone gravemente immunodeficienti <sup>3)</sup></b>	3 dosi a distanza di almeno 4 settimane ciascuna <sup>3)</sup>	2 dosi* a distanza di 4 settimane, raccomandate 1-3 mesi dopo l'infezione <sup>2)</sup>	2 ulteriori dosi* a distanza di 4 settimane, raccomandate 1-3 mesi dopo l'infezione <sup>2)</sup>	1 ulteriore dose* a distanza di 4 settimane, raccomandata 1-3 mesi dopo l'infezione <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Infezione da SARS-CoV-2 sintomatica o asintomatica confermata = test PCR o test antigenico positivo (test autodiagnostico non ammesso) o rilevamento di anticorpi (immunoglobuline G, IgG) anti-SARS-CoV-2. In caso di conferma sierologica cfr. cap. 2.1.2 per il momento della vaccinazione. <sup>2)</sup> Non vi è un intervallo massimo, ma la protezione dalla reinfezione diminuisce nel tempo fino alla vaccinazione, soprattutto nelle PPR. <sup>3)</sup> Per la raccomandazione per l'immunizzazione di base di persone gravemente immunodeficienti con 3 dosi di un vaccino a mRNA cfr. cap. 3.3.1. Complessivamente, al momento non si raccomandano più di 3 dosi di un vaccino a mRNA.

\* indipendentemente dal vaccino anti-COVID-19 impiegato

<sup>1</sup> Definizione di vaccinazione di richiamo (booster): un'ulteriore dose di vaccino somministrata almeno 4 mesi dopo l'immunizzazione di base completa per migliorare la protezione vaccinale riattivando la memoria immunologica.

<sup>2</sup> Definizione di immunizzazione di base (prima vaccinazione): numero di dosi di vaccino necessarie per la protezione immediata e la formazione di una memoria immunologica anti-COVID-19: 2 dosi di vaccino a mRNA o un'infezione confermata e 1 dose di vaccino indipendentemente dall'ordine, tenendo conto dell'intervallo minimo di 4 settimane.



## **Criteri, spiegazioni ed esempi di applicazione:**

**Definizione di immunizzazione di base:** numero di dosi di vaccino necessarie per la protezione immediata e la formazione di una memoria immunologica anti-COVID-19: 2 dosi di vaccino o un'infezione da SARS-CoV-2 confermata e 1 dose di vaccino indipendentemente dall'ordine, tenendo conto dell'intervallo minimo di 4 settimane.

**Criteri per un'infezione da SARS-CoV-2 confermata:** un'infezione da SARS-CoV-2 (con o senza sintomi) è da ritenersi confermata a fronte di un test PCR o un test antigenico rapido positivo (cfr. il documento [Risultati positivi di diversi test SARS-CoV-2/COVID-19: indicazioni e conseguenze](#)) nonché della rilevazione di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 (cfr. cap. 2.1.3.). La sola positività di un test antigenico *autodiagnostico* non soddisfa i criteri.

**Intervallo raccomandato tra infezione e vaccinazione:** la vaccinazione è raccomandata al più presto dopo 1 mese (intervallo minimo 4 settimane, si veda di seguito) ed entro 3 mesi dall'infezione o il più presto possibile se l'infezione è stata rilevata più di 3 mesi prima. Attraverso la vaccinazione aggiuntiva i guariti dovrebbero ottenere una protezione migliore e più duratura dalle infezioni con nuove varianti ([2–5], nonché [aggiornamento scientifico, 26 ottobre 2021 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)).

**A seguito di un'infezione confermata, alle persone  $\geq 12$  anni è raccomandata una sola dose per l'immunizzazione di base:** la risposta immunitaria con anticorpi neutralizzanti nelle persone che sono guarite dalla COVID-19 e poi hanno ricevuto una dose di vaccino è almeno altrettanto buona che nelle persone che non hanno avuto la COVID-19 e sono state vaccinate due volte [2–4]. Dal punto di vista immunologico quindi sono da considerarsi completamente vaccinate. Vi sono elementi per ritenere che le risposte immunitarie dopo un'infezione asintomatica e sintomatica e una dose di vaccino non differiscano significativamente [6]. La somministrazione di 2 dosi di vaccino in queste persone non è dannosa ma non è necessaria, poiché la risposta immunitaria non aumenta ulteriormente (plateau) [7].

**Le persone gravemente immunodeficienti  $\geq 12$  anni** (per la definizione cfr. cap. 3.1.1) con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata **ricevono complessivamente due dosi** a distanza di almeno 4 settimane, rispettando anche un intervallo minimo di 4 settimane tra l'infezione e la vaccinazione, indipendentemente dall'ordine di comparsa.

**Intervallo minimo:** analogamente allo schema di vaccinazione a 2 dosi (o a 3 dosi per le persone gravemente immunodeficienti), si deve osservare un intervallo minimo non inferiore a 4 settimane rispettivamente tra l'infezione da SARS-CoV-2 e le singole dosi di vaccino. Questo intervallo minimo tra 2 (o 3) dosi di vaccino o infezione e 1 (o 2) dosi di vaccino è cruciale per una seconda stimolazione efficiente della risposta immunitaria dopo la prima vaccinazione risp. dopo l'infezione. Se l'intervallo minimo non viene rispettato, la vaccinazione o infezione che ha avuto luogo troppo presto non «conta» e si rendono necessarie 2 dosi di vaccino (o 3 nel caso di persone gravemente immunodeficienti).

**Intervallo di più di 3 mesi tra infezione e vaccinazione:** se l'infezione da SARS-CoV-2 è avvenuta più di 3 mesi prima, si applica lo schema di vaccinazione di cui sopra (tabella 1b), in quanto dopo l'infezione la memoria immunitaria rimane in essere. Dopo la somministrazione di una singola dose di vaccino, la protezione è altrettanto buona indipendentemente dal fatto che siano trascorsi 3, 6 o più mesi.

Se **dopo  $< 4$  settimane dalla 1<sup>a</sup> dose (prima della 2<sup>a</sup> dose)** si verifica un'infezione da SARS-CoV-2, a queste persone è raccomandata una 2<sup>a</sup> dose 1-3 mesi dopo l'infezione (per dettagli ed eccezioni cfr. tabella 1b).

Se **dopo  $\geq 4$  settimane dalla 1<sup>a</sup> dose e prima della 2<sup>a</sup> dose** si verifica un'infezione da SARS-CoV-2, a queste persone non è raccomandata alcuna dose aggiuntiva per l'immunizzazione di base (per dettagli ed eccezioni cfr. tabella 1b).



Se si verifica un'**infezione da SARS-CoV-2 dopo una vaccinazione completa**, non è necessaria un'ulteriore dose per l'immunizzazione di base (per i dettagli sulla raccomandazione circa la vaccinazione di richiamo cfr. il supplemento).

**Effetti indesiderati della vaccinazione:** la vaccinazione con 1 o 2 dosi di persone che sono guarite dalla COVID-19 (sintomatica o asintomatica) è sicura. La distanza tra l'infezione e la vaccinazione non sembra avere alcuna ripercussione sulla reattogenicità [8]. Nelle persone con un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa, dopo la 1<sup>a</sup> dose insorgono più frequentemente reazioni sistemiche al vaccino rispetto a chi non ha ancora contratto la malattia ([8]; dati degli studi di fase III di Moderna, cfr. supplemento di [9]; a seconda dello studio, tali reazioni sono osservate anche dopo una 2<sup>a</sup> dose di vaccino.

### 2.1.3 Determinazione degli anticorpi contro il SARS-CoV-2 (sierologia) e vaccinazione

La protezione contro la COVID-19 si basa non solo sugli anticorpi, ma soprattutto sulla presenza di cellule di memoria, che tuttavia non possono essere rilevate con un esame sierologico. Sinora non è stato possibile definire un correlato di protezione, ossia i titoli anticorpali non consentono di trarre conclusioni su una protezione sicura e duratura.

In generale, non si raccomanda una determinazione degli anticorpi prima della 1<sup>a</sup> vaccinazione al fine di esaminare il sierostato e determinare lo schema di vaccinazione. Tale esame non è necessario dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia della vaccinazione e pertanto è anche antieconomico. **I costi delle analisi per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 sono assunti solo per le persone con immunodeficienza grave secondo la raccomandazione di cui al capitolo 3.3.1.** Secondo l'ordinanza vigente, i costi delle analisi per il SARS-CoV-2 nella popolazione generale non sono assunti, a meno che non siano state ordinate dal servizio cantonale competente.

Il rilevamento di anticorpi anti-SARS-CoV-2 (IgG) serve a dimostrare che la persona in passato è stata infettata dal SARS-CoV-2 (rilevabili IgG anti-proteina Spike e in molti casi anche IgG anti-nucleocapside) o ha ricevuto una vaccinazione (rilevabili solo gli IgG anti-proteina Spike).

In una persona non vaccinata, il rilevamento di anticorpi anti-SARS-CoV-2 (IgG) può essere interpretato come una conferma dell'infezione, il che significa che una persona di età  $\geq 12$  anni necessita di una sola dose di vaccino (cfr. schema di vaccinazione per persone di età  $\geq 12$  anni con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata, cap. 2.1.2). Per i bambini di 5-11 anni, cfr. la raccomandazione di vaccinazione al capitolo 9. Qualora si rilevino anticorpi IgG ma il momento dell'infezione sia ignoto, si raccomanda un intervallo di 2 settimane tra la sierologia positiva e la vaccinazione. Considerato che gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 (IgG) sono rilevabili al più tardi 2 settimane dopo l'infezione, in questo modo sarà garantito un intervallo di 4 settimane tra infezione e vaccinazione.

Poiché gli anticorpi (IgG) contro il nucleocapside del SARS-CoV-2 non possono derivare da una reazione immunitaria alla vaccinazione, se vengono rilevati in una persona vaccinata si può presumere che questa sia guarita da un'infezione. Se gli anticorpi contro il nucleocapside vengono rilevati prima della 2<sup>a</sup> vaccinazione, per esempio a causa di una grave reazione indesiderata alla 1<sup>a</sup> dose di vaccino, alla luce della guarigione dall'infezione avvenuta prima della vaccinazione si può rinunciare alla 2<sup>a</sup> dose. Gli anticorpi misurati contro il nucleocapside non forniscono alcuna informazione sul momento dell'infezione e possono anche essere assenti dopo un'infezione.

## 2.2 Accesso alla vaccinazione del gruppo target 1 (PPR) in base al rischio di decorso grave della COVID-19

Secondo la strategia di vaccinazione, il gruppo target 1 (PPR) deve avere accesso prioritario alla vaccinazione. All'interno di esso si deve tenere conto in ordine decrescente dei seguenti gruppi in base al rispettivo rischio di decorso grave della COVID-19:

- a) **persone a partire dai 75 anni;**



- b) **persone a partire dai 16 anni con malattie croniche ad altissimo rischio** (cfr. cap. 3 tab. 2) indipendentemente dall'età;
- c) **persone di 65-74 anni;**
- d) **persone di 16-64 anni con malattie croniche non ad altissimo rischio** che rientrano tra le PPR (cfr. l'elenco delle categorie di persone particolarmente a rischio).

## 2.3 Esecuzione della vaccinazione

### 2.3.1 Determinazione dell'indicazione, misure precauzionali e controindicazioni

#### *Determinazione dell'indicazione:*

- Per l'immunizzazione di base, alle persone di età  $\geq 5$  anni si somministra Comirnaty® e alle persone di età  $\geq 12$  anni Comirnaty® o Spikevax®. Per l'immunizzazione di base, alle persone dai 12 ai 29 anni è raccomandato in via preferenziale Comirnaty® (cfr. cap. 10.4).
- Attualmente la vaccinazione di persone di età  $< 5$  anni non è raccomandata.
- Alle persone che sono state vaccinate con un vaccino anti-COVID-19 non omologato in Svizzera si raccomandano, a seconda dei dati sull'efficacia disponibili per ogni vaccino e del numero di dosi ricevute, 0-2 dosi di un vaccino a mRNA per completare l'immunizzazione di base, cfr. la raccomandazione di vaccinazione di cui all'allegato 3 e la tabella riassuntiva dei vaccini anti-COVID-19 non omologati in Svizzera.
- In caso di stato febbrile acuto la vaccinazione deve essere rimandata.
- L'indicazione per la vaccinazione di pazienti affetti da immunodeficienza deve essere posta estensivamente dal medico specialista curante dopo un'accurata ponderazione del rapporto rischi-benefici (cfr. anche cap. 3.3).
- Se una persona si trova in quarantena a causa di un contatto con una persona risultata positiva al test del coronavirus, la vaccinazione deve essere somministrata alla fine della quarantena.

#### *Misure precauzionali:*

- Le misure precauzionali per l'eventualità di una reazione allergica comprendono personale sanitario formato con accesso diretto a un kit di pronto soccorso, adrenalina compresa (p. es. autoiniettore) e almeno 15 minuti di osservazione sul posto. Se la 1<sup>a</sup> dose è stata ben tollerata, dopo la 2<sup>a</sup> dose sono sufficienti 5 minuti di osservazione.  
  
Se l'immunizzazione di base con un vaccino a mRNA è stata ben tollerata, dopo la vaccinazione di richiamo con un vaccino a mRNA sono sufficienti 5 minuti di osservazione.
- In caso di anafilassi ad altri vaccini nell'anamnesi o di persone con gravi allergie acute già note o affette da mastocitosi cutanea o sistemica, occorre procedere ad accertamenti preliminari e adottare le misure precauzionali previste all'allegato 2.
- Il personale medico specializzato deve prestare attenzione a segni e sintomi della miocardite e della pericardite e consigliare alle persone vaccinate di richiedere immediatamente consulenza medica e assistenza in caso di dolori al petto, affanno, palpitazioni o aritmie. Se si manifestano tali sintomi, gli sforzi fisici intensi vanno evitati fino a quando è stata chiarita la causa dei sintomi (cfr. cap. 10.4). Per l'immunizzazione di base, alle persone al di sotto dei 30 anni è raccomandato in via preferenziale Comirnaty® (cfr. cap. 10.4).
- Valgono le misure precauzionali usuali per le vaccinazioni (regole di igiene, rispetto delle indicazioni relative al confezionamento fornite dal fabbricante, tecniche di iniezione, informazione e sicurezza del paziente, equipaggiamento in caso di reazione grave, misure di tracciabilità dei lotti e delle persone vaccinate).



### *Controindicazioni: (cfr. allegato 2)*

- Un'anafilassi o una reazione allergica generale ai componenti del vaccino, un'ipersensibilità immediata nota o probabile al glicole polietilenico (PEG, macrogol), alla trometamina (trometamolo, TRIS) e un'anafilassi dopo la prima dose del vaccino rappresentano almeno una controindicazione relativa alla somministrazione di un vaccino a mRNA.
- Alle persone con un'anamnesi di questo tipo o un'ipersensibilità sospetta o documentata alle sostanze summenzionate nonché alle persone con anafilassi grave (grado III/IV) a un allergene non chiaro o non ancora accertato o con anafilassi idiopatica si raccomanda un accertamento e una consulenza da parte di uno specialista in allergologia e immunologia clinica (cfr. tabella nell'allegato 2; sezione rossa e gialla).

Nel quadro di tale accertamento si dovrà chiarire se sussiste una controindicazione (molto rara) per uno o entrambi i vaccini a mRNA (Comirnaty® o Spikevax®) raccomandati primariamente o se un vaccino a mRNA può essere raccomandato e somministrato in condizioni normali o solo con misure precauzionali e di monitoraggio aumentate. Nel secondo caso, la vaccinazione può essere somministrata esclusivamente in un centro vaccinale che dispone delle conoscenze specialistiche e dell'infrastruttura appropriate.

- Se vi è una controindicazione assoluta o relativa ai vaccini a mRNA, nell'accertamento e nella consulenza di uno specialista in allergologia e immunologia clinica viene anche inclusa la ponderazione del rapporto rischi-benefici per la somministrazione alternativa di un vaccino non a mRNA, per esempio un vaccino vettoriale anti-COVID-19 omologato in Svizzera (attualmente COVID-19 Vaccine Janssen®, cfr. la [raccomandazione di vaccinazione](#)). Si veda anche il capitolo 10.5.1 per le raccomandazioni di vaccinazione per le persone con una reazione allergica confermata da uno specialista (anafilassi) dopo la 1<sup>a</sup> dose di vaccino a mRNA.
- In una persona con rischio elevato di complicazioni da COVID-19, nella ponderazione del rapporto rischi-benefici della vaccinazione si deve contemplare il rischio di contrarre la malattia. Se necessario, deve essere presa in considerazione la vaccinazione frazionata con un vaccino a mRNA con monitoraggio cardiovascolare da parte di uno specialista in allergologia e immunologia clinica (cfr. allegato 2).

### **2.3.2 Consenso informato**

Dal punto di vista giuridico, qualsiasi vaccinazione costituisce un intervento sull'integrità fisica, legittimato unicamente dal consenso informato della persona interessata. Le persone capaci di discernimento che vogliono farsi vaccinare o i loro rappresentanti legali devono essere informati in merito alla vaccinazione e il loro consenso deve essere documentato. A tal fine, la firma non è strettamente necessaria.

**Per poter fornire un consenso informato gli interessati devono ricevere informazioni sui seguenti punti:**

- vaccinazione: tipo, numero di iniezioni, vantaggi e svantaggi, tollerabilità, efficacia;
- misure di protezione individuali che occorre continuare a rispettare (distanziamento, mascherina, igiene ecc.);
- alternative alla vaccinazione: malattia, trattamento farmacologico;
- raccomandazione in via preferenziale di Comirnaty® per le persone al di sotto dei 30 anni;
- modo di procedere in caso di EIV incl. miocardite/pericardite, cfr. capitolo 10.4;
- gratuità della vaccinazione per loro.



Per la vaccinazione anti-COVID-19, i dati riguardanti le vaccinazioni effettuate vengono registrati anche elettronicamente e analizzati in forma anonimizzata per fini statistici. Nell'ambito del colloquio informativo occorre spiegare anche questo salvataggio elettronico dei dati. Pertanto deve essere ottenuto e documentato il consenso sia per la vaccinazione sia per la registrazione dei dati. L'informazione può essere data anche in forma scritta (p. es. scheda informativa: vaccinazione anti-COVID-19); per l'informazione rivolta alle donne incinte cfr. capitolo 3.4. Deve essere data la possibilità di porre domande.

### **Chi dà il consenso per le persone (divenute) incapaci di discernimento?**

Prima della vaccinazione occorre determinare la volontà presunta della persona incapace di discernimento. Tale volontà può essere determinata sulla base delle direttive del paziente oppure facendo capo alle persone con diritto di rappresentanza (di norma i familiari più prossimi) o a un rappresentante designato dall'autorità (curatore). In mancanza di queste possibilità, la decisione spetta ai familiari della persona incapace, in un ordine preciso definito dalla legge (sistema a cascata). Per familiari si intendono il coniuge o il partner registrato e altre persone conviventi e, in ordine successivo, i discendenti, i genitori e infine fratelli e sorelle.

### **Che cosa significa «capace di discernimento»?**

È capace di discernimento chi è capace di valutare una situazione e le sue conseguenze e di prendere le giuste decisioni che ne conseguono. La capacità di discernimento deve essere accertata in riferimento a una situazione concreta e alla questione che si pone nel caso specifico. Il consenso deve essere documentato.

### **A partire da che età una persona è ritenuta capace di discernimento? Per la vaccinazione degli adolescenti a partire dai 12 anni occorre una dichiarazione di consenso dei detentori dell'autorità parentale?**

In linea di principio, gli adolescenti a partire dai 12 anni hanno il diritto di decidere autonomamente se farsi vaccinare, purché siano considerati capaci di discernimento e informati, anche se è opportuno che nella stragrande maggioranza dei casi tale decisione sia presa d'intesa tra gli adolescenti e i genitori. Concretamente, ciò significa che gli adolescenti capaci di discernimento (anche se non ancora maggiorenni) hanno il diritto di decidere da soli se farsi vaccinare o meno. La verifica della capacità di discernimento è responsabilità della persona che somministra il vaccino (p. es. nello studio medico) e non può essere legata a una determinata età. Ciò significa che non è possibile definire un limite di età. Prima di poter essere vaccinati, gli adolescenti incapaci di discernimento necessitano del consenso dei detentori dell'autorità parentale. È il Cantone a decidere in merito alle modalità di attuazione o di adempimento della verifica della capacità di discernimento caso per caso nei centri di vaccinazione.

### **2.3.3 Somministrazione**

- I vaccini a mRNA vengono iniettati per via intramuscolare nel muscolo deltoide.
- Dopo la somministrazione la persona vaccinata deve rimanere sotto osservazione per almeno 15 minuti nel luogo in cui è stata effettuata la vaccinazione. Qualora la 1<sup>a</sup> dose sia stata ben tollerata, dopo la 2<sup>a</sup> dose sono sufficienti 5 minuti di osservazione. Per le persone con allergie nell'anamnesi: vedi allegato 2.
- La somministrazione deve essere effettuata per via intramuscolare anche per le persone che prendono anticoagulanti. Dopo l'iniezione è importante assicurare una buona compressione (cfr. [calendario vaccinale](#), cap. 5e).
- Alla luce dei dati attualmente disponibili, i vaccini anti-COVID-19 a mRNA non sono intercambiabili per l'immunizzazione di base. Per la 2<sup>a</sup> dose bisogna utilizzare lo stesso prodotto utilizzato per la 1<sup>a</sup>, ad eccezione delle persone al di sotto dei 30 anni che sono state vaccinate con



una dose di Spikevax®, cfr. capitolo 10.4. Se erroneamente è stato somministrato un altro vaccino anti-COVID-19 a mRNA omologato in Svizzera, l'immunizzazione di base è da considerarsi completa (cfr. allegato 3).

- Come per tutti gli altri vaccini inattivati, tra una vaccinazione anti-COVID-19 e la somministrazione di altre vaccinazioni non è necessario un intervallo minimo. Ciò vale anche per la vaccinazione contro l'influenza. La somministrazione simultanea è conforme alle raccomandazioni internazionali come per esempio quelle del [CDC](#) o della [Germania](#). Si noti che attualmente non esistono dati di studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia della somministrazione di vaccini anti-COVID-19 contemporanea ad altri vaccini, ad eccezione della vaccinazione contro l'influenza ([Lazarus](#) et al.). Somministrando il vaccino anti-COVID-19 contemporaneamente a quello contro l'influenza si è osservata una reattogenicità leggermente aumentata, ma la sicurezza e l'immunogenicità non ne hanno risentito negativamente.
- Prima della somministrazione della 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> dose occorre accertare attivamente se si sono verificati effetti indesiderati della vaccinazione (EIV). Per la raccomandazione di vaccinazione per persone che dopo la somministrazione della 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup> dose di un vaccino a mRNA hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica cfr. il capitolo 10.5. Gli EIV gravi o sinora sconosciuti devono essere notificati (cfr. cap. 10).

### 2.3.4 Documentazione della vaccinazione

Ogni persona che si fa vaccinare riceve un attestato di vaccinazione in cui figurano le seguenti informazioni: la data, il vaccino somministrato con il nome commerciale, il fabbricante, la dose, il numero di lotto e il nome della persona responsabile della vaccinazione e della persona che l'ha eseguita.

## 3. Vaccinazione di persone particolarmente a rischio (gruppo target 1)

### 3.1 Definizione

La vaccinazione anti-COVID-19 è generalmente raccomandata per le seguenti PPR:

- persone a partire dai 65 anni;
- Persone di 16-64 anni affette da malattie croniche (cfr. Categorie di persone particolarmente a rischio).

Pazienti affetti da immunodeficienza: cfr. capitolo 3.3.

Vaccinazione in gravidanza: cfr. capitolo 3.4.

### 3.2 Commento all'ordine di priorità stabilito per le PPR (cfr. cap. 2.2) in caso di disponibilità limitata del vaccino

**In base all'età:** il principale fattore di rischio di un decorso grave o letale della COVID-19 è l'età avanzata [10]. Per ottenere il più rapidamente possibile il massimo impatto con il numero limitato di dosi di vaccino disponibili all'inizio della campagna vaccinale, ossia una diminuzione del carico per gli ospedali e della mortalità, la strategia nazionale di vaccinazione prevede che siano vaccinate prioritariamente le persone in età avanzata, per fasce di età decrescenti. La prioritizzazione in base alle fasce di età è giustificata dal fatto che anche all'interno del gruppo degli ultrasessantacinquenni si evidenzia una chiara dipendenza della mortalità dall'età. Pertanto, le persone di età  $\geq 75$  anni devono avere la precedenza nell'accesso alla vaccinazione all'inizio della campagna vaccinale.

**In base alle malattie croniche:** come ulteriore fattore di rischio negli adulti oltre all'età sono state identificate alcune patologie di base associate a un decorso grave e a un alto tasso di mortalità della COVID-19, soprattutto al progredire della patologia di base e all'aumentare dell'età, cfr. Categorie di



persone particolarmente a rischio del 10.03.2021. L'elenco dei criteri non è da considerarsi esaustivo. È fatta salva una valutazione clinica del rischio nel singolo caso. Per i bambini sinora non sono state individuate patologie di base rilevanti che aumentano il rischio di un decorso grave della COVID-19 (dichiarazione SSP del 9 dicembre 2020, [www.paediatricschweiz.ch/news/covid-19-risikofaktoren/](http://www.paediatricschweiz.ch/news/covid-19-risikofaktoren/), in tedesco e francese). I bambini pertanto non rientrano nel gruppo target 1.

Nei periodi in cui il vaccino è disponibile soltanto in quantità limitata, tra le persone con malattie croniche occorre vaccinare prioritariamente quelle che presentano il massimo rischio di un decorso grave (= **malati cronici ad altissimo rischio**, cfr. **tabella 2** per le relative definizioni delle malattie). In questo caso, i medici curanti ricoprono un ruolo essenziale nell'individuazione e nell'informazione di questo gruppo di pazienti.

**Tabella 2 – Definizioni delle malattie per persone a partire dai 16 anni con malattie croniche ad altissimo rischio**

Gruppo di patologia / malattie croniche ad altissimo rischio *	
<b>Cardiopatie</b>	- Insufficienza cardiaca cronica a partire dallo stadio NYHA II - Cardiopatia ischemica sintomatica nonostante la terapia medica
<b>Ipertensione arteriosa</b>	- Ipertensione resistente alla terapia (> 160 mmHg) o ipertensione con complicanze cardiache o altri danni agli organi interni
<b>Malattie delle vie respiratorie</b>	- Malattie polmonari ostruttive (BPCO) a partire dallo stadio GOLD II - Enfisema/gravi bronchiectasie - Pneumopatia interstiziale / fibrosi polmonare - Malattie che riducono gravemente la capacità polmonare
<b>Epatopatia</b>	- Cirrosi epatica scompensata nell'anamnesi
<b>Nefropatia</b>	- Grave insufficienza renale cronica, a partire da GFR < 30ml/min
<b>Diabete mellito</b>	- Diabete mellito (tipo 1 o 2) con danni rilevanti agli organi; oppure mal controllato (HbA1c ≥ 8 %)
<b>Obesità</b>	- Adulti con indice di massa corporea ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>
<b>Immunodeficienza** congenita o acquisita a causa di una patologia* o di una terapia immunosoppressiva*</b>	Immunodeficienza rilevante con - patologie ematologiche maligne - neoplasie/tumori in terapia attiva - patologie infiammatorie immunoindotte (p. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, psoriasi, infiammazioni croniche del tratto intestinale) in cura con una terapia immunosoppressiva (incl. equivalente di prednisolone > 20 mg/giorno, terapie con risparmio di steroidi e terapie biologiche) - infezione da HIV, a partire da un numero di linfociti T CD4+ < 200/μl - persone che hanno subito un trapianto di organi, di midollo o di cellule staminali e persone in lista d'attesa per un trapianto.
<b>Trisomia 21</b>	Personne affette da trisomia 21

\* L'indicazione per la vaccinazione deve essere posta dopo un'accurata ponderazione del rapporto rischi-benefici da parte del medico specialista curante, cfr. cap. 3.3.

### 3.3 Vaccinazione di persone affette da immunodeficienza

Nel gruppo delle persone che rischiano un decorso grave rientrano anche le persone affette da **immunodepressione (immunodeficienza)**. L'immunodeficienza può essere congenita, acquisita o indotta da farmaci immunosoppressori (p. es. chemioterapia, cura di malattie autoimmuni o terapie post-trapianto). I dati sull'efficacia e la sicurezza derivano da studi di osservazione e non di omologazione.



In linea di principio, i vaccini inattivati sono ben tollerati sia dalle persone con un buon sistema immunitario sia da quelle affette da immunodeficienza. In certe circostanze, tuttavia, queste ultime possono produrre una risposta vaccinale meno intensa.

Per le persone che seguono terapie immunosoppressive valgono le stesse raccomandazioni previste per la somministrazione di altre vaccinazioni a persone affette da immunodeficienza [11–15]:

- i vaccini a mRNA non sono vaccini vivi e pertanto possono essere somministrati alle persone immunosopresse;
- le vaccinazioni devono essere effettuate preferibilmente in una fase stabile della malattia. qualora ciò non sia possibile, in caso di momentanea fase attiva di una malattia infiammatoria si raccomanda di attendere a vaccinare. Poiché dopo la vaccinazione è difficile determinare se eventuali sintomi siano riconducibili alla vaccinazione o alla malattia, in questo caso occorre ponderare il rapporto rischi-benefici della vaccinazione;
- se è programmata una terapia immunosoppressiva o l'intensificazione di una tale terapia, si raccomanda di somministrare preliminarmente almeno una dose di vaccino. Non vi è alcun intervallo minimo da rispettare tra la vaccinazione e la terapia (non si tratta di un vaccino vivo), ma la regola è la seguente: più è lungo l'intervallo, meglio è;
- si raccomanda in generale di attendere a vaccinare in caso di forte immunosoppressione, per esempio nella fase induttiva di una terapia immunosoppressiva con dosi elevate di glucocortico-steroidi (prednisone-equivalenti  $\geq 20$  mg/giorno  $> 2$  settimane per gli adulti) o nei primi tre mesi successivi a una terapia per la deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab), poiché di solito in queste situazioni la risposta vaccinale è probabilmente limitata a tal punto da non garantire pressoché alcuna protezione (per la determinazione dell'indicazione per la somministrazione della 3<sup>a</sup> dose cfr. 3.3.1);
- la vaccinazione anti-COVID-19 è espressamente raccomandata anche ai contatti stretti.

### **3.3.1 Raccomandazione per l'immunizzazione di base di persone gravemente immunosopresse con 3 dosi di un vaccino anti-COVID-19 a mRNA**

Qualora stiano seguendo terapie biologiche che inibiscono le citochine (p. es. inibitori del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ , inibitori dell'interleuchina-6) o che comportano una leggera immunosoppressione, le persone vaccinate solitamente producono anticorpi di protezione dopo la vaccinazione completa [16–19].

Al contrario, la formazione di tali anticorpi può essere limitata o completamente compromessa nelle persone trattate con una terapia fortemente immunosoppressiva a causa di un trapianto [20–25], di patologie autoimmuni [18, 26, 27] o tumori (p. es. leucemie [28–31]). Studi condotti in questi gruppi di persone dimostrano che in particolare i trattamenti che sopprimono i linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide, chemioterapie, inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, terapie ad alto dosaggio di corticosteroidi o altre terapie fortemente immunosoppressive, p. es. micofenolato, inibitori della Janus chinasi, trattamenti combinati) possono implicare una scarsa o mancata formazione di anticorpi dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA. Segnatamente, una percentuale rilevante di persone trapiantate che sono state vaccinate non produce anticorpi.

Sinora non vi sono molte conoscenze circa la protezione fornita dalla vaccinazione qualora manchino gli anticorpi vaccinali e non è noto un correlato di protezione. La vaccinazione potrebbe eventualmente proteggere da decorsi gravi grazie alla risposta immunitaria dei linfociti T. Le persone in cura con una terapia per la deplezione dei linfociti B presentano infatti una risposta immunitaria dei linfociti T dopo la vaccinazione [32]. Nuovi dati tuttavia evidenziano che nelle persone affette da immunodeficienza grave la vaccinazione con 2 dosi di un vaccino a mRNA induce una risposta di linfociti T ridotta [25]. Una 3<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19 a mRNA può migliorare la risposta vaccinale delle persone trapiantate [24, 33]. Il miglioramento della risposta immunitaria dopo una 3<sup>a</sup> dose di vaccino nelle persone affette



da immunodeficienza grave con bassa produzione di anticorpi è coerente con le esperienze fatte con vaccini contro altri agenti patogeni.

**Raccomandazione di vaccinazione per persone che al momento della vaccinazione anti-COVID-19 sono in cura con uno dei seguenti trattamenti immunosoppressori:**

- deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide);
- chemioterapia ad alto dosaggio;
- terapia corticosteroidica con > 20 mg prednisone/giorno, > 2 settimane;
- terapia combinata con diversi medicinali immunosoppressori;
- altre terapie che causano un'immunosoppressione grave (p. es. micofenolato, ciclosporine, inibitori della Janus chinasi ecc.);

**nonché per:**

- persone prima o dopo un trapianto di un organo solido;
- persone affette da un'immunodeficienza congenita con una funzione cellulare limitata dei linfociti B e T (p. es. immunodeficienza comune variabile (CVID), linfocitopenia CD4 idiopatica ecc.);
- pazienti con un'infezione da HIV e linfociti CD4+ < 200/μl;
- pazienti in dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale);
- pazienti con altre patologie che comportano un'immunodeficienza grave equiparabile.

Per l'immunizzazione di base delle **persone a partire dai 30 anni** sono raccomandate 3 dosi dello stesso vaccino a mRNA (30 μg di Comirnaty®; 100 μg di Spikevax®) a distanza di almeno 4 settimane fra una dose e l'altra, indipendentemente dai titoli anticorpali individuati negli esami precedenti.

Alle **persone di 12-30 anni** è raccomandata l'immunizzazione di base mediante 3 dosi in via preferenziale di Comirnaty®. Le persone affette da immunodeficienza di 12-30 anni che hanno ricevuto 1 o 2 dosi di Spikevax®, d'intesa con uno specialista e in base alla ponderazione individuale del rapporto rischi-benefici, possono completare la serie di vaccinazioni con una dose di Comirnaty® con una distanza minima di 28 giorni tra la 1ª e la 2ª dose risp. tra la 2ª e la 3ª dose di vaccino anti-COVID-19.

Per le persone di età ≥ 12 anni affette da immunodeficienza grave con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata prima o dopo la somministrazione della 1ª dose di vaccino cfr. capitolo 2.1.2.

Ai **bambini di 5-11 anni** affetti da immunodeficienza grave è raccomandata una sierologia<sup>3</sup> dopo 4 settimane dalla 2ª dose di vaccino. Se sono presenti anticorpi vaccinali anti-SARS-CoV-2 chiaramente positivi, non occorre somministrare la 3ª dose di vaccino. I titoli di anticorpi vaccinali al limite della positività sono da considerarsi negativi. Se invece l'esame per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è negativo, per l'immunizzazione di base si raccomanda una 3ª dose di vaccino con una distanza minima di 4 settimane dalla 2ª. Questa raccomandazione è stata formulata più limitata poiché una 3ª dose in questa fascia di età è off-label e sono disponibili pochi dati al riguardo. Per questo motivo, devono ricevere la 3ª dose solo i bambini che presentano un titolo anticorpale che indica una protezione vaccinale incompleta.

Qualora la 2ª dose sia stata somministrata da più di 4 settimane, la 3ª deve essere somministrata il prima possibile. È bene discutere con gli specialisti curanti il momento ideale per somministrare la 3ª dose (intervallo minimo di 4 settimane dopo la 2ª dose). In generale, se il trattamento della patologia lo

---

<sup>3</sup> Sinora non esiste alcun correlato di protezione sierologico né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (probabilmente ne sarà elaborata una dall'OMS). Per il test anticorpale impiegato (che deve essere valutato in un confronto con anticorpi neutralizzanti), la concentrazione misurata di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 deve trovarsi nella fascia chiaramente positiva di sieri di persone convalescenti.



consente, al momento della vaccinazione l'immunosoppressione deve essere ridotta al minimo possibile. In caso di terapie per la deplezione dei linfociti B è importante assicurarsi che la vaccinazione non venga somministrata in un momento in cui i linfociti B sono completamente soppressi. Nelle persone in cura con terapie per la deplezione dei linfociti B (rituximab, ocrelizumab ecc.) la 3<sup>a</sup> dose di vaccino a mRNA deve essere somministrata idealmente non prima di 4-5 mesi dall'ultima dose del medicamento B depletivo e almeno 4 settimane prima della somministrazione successiva per consentire la migliore risposta possibile dei linfociti B.

4 settimane dopo la 3<sup>a</sup> dose di norma occorre eseguire un esame per la determinazione degli anticorpi vaccinali. In particolare, le persone che dopo 3 dosi non hanno formato anticorpi vaccinali devono essere incoraggiate ad aderire, nonostante le vaccinazioni ricevute, alle altre misure di protezione (distanziamento, mascherina e igiene delle mani) in modo ancora più scrupoloso rispetto alle altre persone vaccinate affette da immunodeficienza, anche quando tali misure in futuro saranno allentate per la popolazione generale. È particolarmente importante che tutti i contatti stretti si vaccinino.

L'indicazione di una 3<sup>a</sup> dose di vaccino a mRNA per la prima vaccinazione e la successiva determinazione degli anticorpi si applica solo a questo speciale gruppo di pazienti affetti da immunodeficienza grave. Per la popolazione sana in generale la determinazione degli anticorpi non è raccomandata espressamente, né prima né dopo la vaccinazione. **Secondo la presente raccomandazione, i costi delle analisi per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 sono assunti solo per le persone con immunodeficienza grave.**

In caso di infezione da SARS-CoV-2, per i pazienti affetti da immunodeficienza grave si raccomanda di considerare una terapia con anticorpi monoclonali (cfr. [Policy brief on the reduction of Covid-19-associated mortality by drug therapies](#)).

### 3.3.2 Vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

L'indicazione per la vaccinazione anti-COVID-19 delle persone che hanno subito un trapianto autologo o allogenico di cellule staminali è posta dal centro di trapianto che l'ha eseguito o d'intesa con quest'ultimo. Le seguenti riflessioni e raccomandazioni si basano sull'attuale valutazione della [European Society for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\)](#).

Dall'analisi rischi-benefici per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali emergono molti vantaggi della vaccinazione anti-COVID-19. Al momento tuttavia non sono disponibili molti dati sulla risposta immunitaria o sull'effetto protettivo della vaccinazione per questi pazienti. I primi studi dimostrano che, nelle persone che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), dopo 2 dosi di vaccino la risposta immunitaria umorale è efficace ed elevata [34]. Analogamente ad altri pazienti affetti da immunodeficienza grave, si consiglia di vaccinare chi ha subito un trapianto di cellule staminali con un vaccino a mRNA. In base alla situazione epidemiologica del SARS-CoV-2, la vaccinazione deve avvenire il prima possibile dopo il trapianto di cellule staminali o a una certa distanza temporale da esso (per una migliore risposta immunitaria). Non è ancora stata stabilita la serie di vaccinazioni più efficace per indurre un'immunità buona e duratura con uno schema a 3 dosi, che tuttavia è raccomandato per analogia alle raccomandazioni formulate per le altre persone gravemente immunocompromesse.

#### **Raccomandazione di vaccinazione per le persone di età $\geq 12$ anni che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali**

- Vaccinazione con 3 dosi indipendentemente dal fatto che il paziente abbia contratto la COVID-19 o sia stato vaccinato prima del trapianto risp. 2 dosi più la vaccinazione di richiamo dopo 6 mesi se il trapianto ha avuto luogo > 12 mesi prima e la vaccinazione non deve essere rimandata per i motivi menzionati di seguito.
- 3 dosi di un vaccino a mRNA a distanza di 4 settimane l'una dall'altra:
  - 3-6 mesi dopo un trapianto allogenico di cellule staminali;



- 2 mesi dopo un trapianto autologo di cellule staminali.
- La vaccinazione anti-COVID-19 è prioritaria, tuttavia non è necessario un intervallo minimo tra una vaccinazione con un vaccino a mRNA e la somministrazione di altre vaccinazioni.

La vaccinazione deve essere rimandata e successivamente eseguita con 3 dosi:

- in caso di una forma grave di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) di grado III-IV;
- 6 mesi dopo la somministrazione di anticorpi anti-CD20 o altri medicinali per la deplezione dei linfociti B o in pazienti in terapia con linfociti T con recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) o affetti da aplasia dei linfociti B;
- in caso di terapia recente con immunoglobulina anti-timociti (ATG) o alemtuzumab.

Per questi pazienti si deve decidere su base individuale se è necessario svolgere un esame per la determinazione degli anticorpi (cfr. raccomandazione della [European Society for Blood and Marrow Transplantation](#)).

Ai **bambini di 5-11 anni che hanno subito un trapianto di cellule staminali** è raccomandata una sierologia<sup>4</sup> dopo 4 settimane dalla 2<sup>a</sup> dose di vaccino. Se sono presenti anticorpi vaccinali anti-SARS-CoV-2 chiaramente positivi, non occorre somministrare la 3<sup>a</sup> dose di vaccino. I titoli di anticorpi vaccinali al limite della positività sono da considerarsi negativi. Se invece l'esame per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è negativo, per l'immunizzazione di base si raccomanda una 3<sup>a</sup> dose di vaccino con una distanza minima di 4 settimane dalla 2<sup>a</sup>. Questa raccomandazione è stata formulata più limitata poiché una 3<sup>a</sup> dose in questa fascia di età è off-label e sono disponibili pochi dati al riguardo. Per questo motivo, devono ricevere la 3<sup>a</sup> dose solo i bambini che presentano un titolo anticorpale che indica una protezione vaccinale incompleta.

### 3.4 Vaccinazione in vista di una gravidanza, in gravidanza e durante l'allattamento

Una vaccinazione anti-COVID-19 con i vaccini a mRNA omologati in Svizzera è raccomandata prima, durante (a partire dal 2° trimestre) e dopo una gravidanza. In particolare, dovrebbero riceverla anche le donne che stanno pianificando una gravidanza. Alla luce delle valutazioni di diversi gruppi di esperti internazionali e del crescente numero di dati disponibili sulla vaccinazione in gravidanza ([35]; [raccomandazione del CDC](#), [raccomandazione nel Regno Unito](#)), la CFV e l'UFSP consigliano la vaccinazione anti-COVID-19 a tutte le donne incinte a partire dal 2° trimestre.

Le crescenti evidenze circa la sicurezza [35], l'immunogenicità [36] e l'efficacia [37] di una vaccinazione anti-COVID-19 in gravidanza confermano che i benefici superano decisamente i possibili rischi ([CDC](#), [Regno Unito](#)) [38–40].

Tali evidenze si stanno consolidando sempre più e sono costantemente osservate da vicino. Le donne incinte presentano un rischio nettamente aumentato di decorsi gravi di COVID-19, in particolare per quanto concerne la permanenza nel reparto di cure intense, l'intubazione, la respirazione artificiale nonché un rischio di mortalità più elevato [41–43]. Inoltre è decisamente più elevato il rischio di un parto prematuro (con possibili conseguenze per il neonato) [41, 43]. Una vaccinazione anti-COVID-19 prima o durante la gravidanza protegge la donna e il nascituro ed è ugualmente raccomandata anche in diversi altri Paesi (Regno Unito, Stati Uniti, Francia). Solo negli Stati Uniti sono già state vaccinate più di 150 000 donne incinte ([CDC](#)). Non esiste alcuna evidenza che i vaccini anti-COVID-19 possano

---

<sup>4</sup> Sinora non esiste alcun correlato di protezione sierologico né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (probabilmente ne sarà elaborata una dall'OMS). Per il test anticorpale impiegato (che deve essere valutato in un confronto con anticorpi neutralizzanti), la concentrazione misurata di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 deve trovarsi nella fascia chiaramente positiva di sieri di persone convalescenti.



causare problemi di fertilità, né negli uomini né nelle donne ([44–46], [COVID-19 Vaccines for People Who Would Like to Have a Baby | CDC](#)).

La CFV e l'UFSP consigliano di sottoporsi alla vaccinazione con un vaccino a mRNA a tutte le donne incinte a partire dal 2° trimestre. Ciò vale in generale e si applica in particolare a quelle affette da malattie croniche secondo la definizione di PPR per la COVID-19 (cfr. le categorie di persone particolarmente a rischio) [47].

In generale, la vaccinazione è raccomandata a partire dal 2° trimestre di gravidanza (ossia a partire dalla 12<sup>a</sup> settimana) poiché a quel punto la formazione degli organi del feto è ampiamente conclusa. Qualora la vaccinazione avvenga nel 1° trimestre per errore o perché la donna non sapeva di essere incinta non vi è motivo di preoccuparsi: la serie di vaccinazioni può infatti essere completata a partire dal 2° trimestre. Altri Paesi non escludono esplicitamente il 1° trimestre (Regno Unito, Stati Uniti). Su richiesta della donna è comunque possibile eseguire la vaccinazione anche nel 1° trimestre di gravidanza. Si raccomanda la vaccinazione anti-COVID-19 anche durante l'allattamento ([48]; cfr. [la raccomandazione del CDC](#)).

In caso di dubbi è possibile rivolgersi a un ginecologo, a un altro medico o alla levatrice nel quadro delle usuali consulenze per la gravidanza (a partire dalla 12<sup>a</sup> settimana fino a 2 mesi dopo il parto senza partecipazione ai costi). Non sono più necessari il consenso scritto della donna incinta, il certificato medico né la prescrizione del medico.

### **3.5 Obiettivi vaccinali specifici**

L'obiettivo della campagna vaccinale consiste nel ridurre ed evitare i decorsi gravi della malattia, le ospedalizzazioni e i decessi tra le PPR. Quest'obiettivo sarà raggiunto vaccinando al più presto contro la COVID-19 almeno il 75 % delle PPR.

### **3.6 Analisi del rapporto rischi-benefici**

Nell'analisi del rapporto rischi-benefici, i benefici per questo gruppo sono molto elevati:

- l'efficacia dei vaccini a mRNA nelle persone anziane e nelle PPR con malattie croniche esaminate negli studi di omologazione è molto alta. In questo gruppo la protezione conferita dalla vaccinazione supera di gran lunga il rischio legato agli EIV;
- dato che questo gruppo presenta il rischio di complicanze più elevato, deve essere vaccinato prioritariamente.

## **4. Vaccinazione del personale sanitario a contatto con pazienti / del personale di assistenza a PPR (gruppo target 2)**

### **4.1 Definizione**

Il 2° gruppo target a cui si raccomanda la vaccinazione è quello del personale sanitario a contatto con pazienti e del personale di assistenza a PPR. Con ciò si intendono le persone a partire dai 16 anni impiegate nel settore sanitario nonché il personale di assistenza che si occupa delle cure, del trattamento e dell'assistenza ai pazienti e pertanto ha contatti diretti con pazienti e PPR. In questa categoria di professionisti della salute rientrano tra l'altro i gruppi professionali elencati all'allegato 1 della strategia di vaccinazione anti-COVID-19 ([stato 22.06.2021](#)); l'elenco non è esaustivo.

### **4.2 Obiettivi vaccinali specifici**

#### **Situazione particolare del personale sanitario durante la pandemia di COVID-19**



Il personale sanitario a contatto con pazienti e il personale di assistenza a PPR assicura l'assistenza sanitaria e segue le persone affidategli.

A causa della sua attività professionale, questo personale specializzato è potenzialmente esposto a pazienti con infezione da COVID-19 attiva e quindi al rischio di essere infettato dal virus SARS-CoV-2 [49–51].

Durante la pandemia di COVID-19, nell'esercizio della propria professione il personale specializzato si protegge al meglio con misure di protezione non farmacologiche (dispositivi di protezione individuale, gestione dell'ambiente, organizzazione delle cure e dell'assistenza).

Nonostante le misure precauzionali adottate sul posto di lavoro oltre a quelle raccomandate a tutta la popolazione, il personale sanitario si infetta regolarmente con il SARS-CoV-2 più in ambito privato che professionale [52].

Da qui derivano gli obiettivi vaccinali specifici:

- protezione diretta del personale vaccinato da decorsi spesso lievi e raramente gravi;
- possibilità di garantire l'assistenza sanitaria (meno assenze di personale dovute alla COVID-19 e alla quarantena e quindi minore sovraccarico del personale);
- protezione indiretta delle PPR grazie alla riduzione dei contagi.

La vaccinazione dovrebbe essere offerta a tutto il personale sanitario a contatto con pazienti e al personale di assistenza che si occupa di PPR. Nella fase iniziale della campagna vaccinale (vale a dire finché il numero di dosi di vaccino è ancora limitato) si può tener conto, nel pianificare la vaccinazione del gruppo target 2, dei settori/delle professioni a rischio più elevato (cfr. la raccomandazione separata per il gruppo target 2). Per ragioni organizzative e a causa del rischio di focolai, nelle strutture di lunga degenza (case di cura) è giustificata la vaccinazione contemporanea dei residenti e del personale.

### 4.3 Analisi del rapporto rischi-benefici

Nell'analisi del rapporto rischi-benefici, i benefici per questo gruppo sono elevati:

- l'efficacia dei vaccini a mRNA contro la malattia e l'ospedalizzazione è ottima in tutte le fasce di età analizzate;
- la protezione diretta offerta dalla vaccinazione di questo gruppo target e l'effetto indiretto sull'assistenza sanitaria generale, sulla salute e sull'assistenza alle PPR prevale nettamente sul rischio di EIV;
- se l'efficacia nel ridurre i contagi dovesse essere chiaramente dimostrata, i benefici sarebbero ancora più elevati.

## 5. Contatti stretti (membri della stessa economia domestica) segnatamente di persone particolarmente a rischio affette da immunodeficienza (gruppo target 3)

### 5.1 Definizione

Questo gruppo target comprende le persone a partire dai 16 anni che vivono nella stessa economia domestica di PPR (p. es. partner, familiari, coinquilini, governanti, ragazze alla pari) o i familiari curanti.

Definizione di PPR: tutte le persone a partire dai 65 anni nonché le persone riportate nelle categorie di persone particolarmente a rischio pubblicate dall'UFSP.



## 5.2 Obiettivi vaccinali specifici

L'analisi dei dati, sia pure incompleti, di cui dispone l'UFSP evidenzia che il contesto familiare o privato è un luogo di contagio frequentemente menzionato. La vaccinazione di persone che hanno contatti stretti con PPR (membri della stessa economia domestica) contribuisce pertanto alla realizzazione dei primi due obiettivi generali della strategia di vaccinazione e persegue i seguenti obiettivi vaccinali specifici:

- protezione diretta delle persone vaccinate da decorsi spesso lievi e raramente gravi;
- mantenimento ottimale dell'assistenza alle PPR (bisognose di cure) a domicilio; ciò dovrebbe ridurre il numero di ospedalizzazioni di persone che non possono più essere curate a casa;
- protezione indiretta delle PPR evitando contagi.

## 5.3 Analisi del rapporto rischi-benefici

Nell'analisi del rapporto rischi-benefici, i benefici per questo gruppo sono elevati:

- l'efficacia dei vaccini a mRNA contro la malattia e l'ospedalizzazione è ottima in tutte le fasce di età analizzate;
- in questo gruppo la protezione diretta offerta dalla vaccinazione dei contatti stretti e l'effetto indiretto sulla salute e sull'assistenza alle PPR prevalgono sul rischio di EIV;
- se l'efficacia nel ridurre i contagi dovesse essere chiaramente dimostrata, i benefici sarebbero ancora più elevati.

## 6. Persone a partire dai 16 anni residenti in strutture collettive con un elevato rischio di infezione e di focolaio (gruppo target 4)

### 6.1 Definizione

In Svizzera esistono numerose strutture collettive che fungono al tempo stesso da luogo di abitazione e di lavoro per persone adulte. Tra queste figurano per esempio istituti e strutture per persone con disabilità, cliniche per disturbi psicosomatici e cliniche psichiatriche, centri federali d'asilo e alloggi collettivi cantonali per richiedenti l'asilo, alloggi per senzatetto e istituti di detenzione. In queste strutture il rischio di infezione e di focolaio è maggiore, poiché l'attuazione delle misure di protezione è più difficile che altrove [53–56]. A seconda del tipo di istituto, la proporzione di residenti con un alto rischio di complicanze può essere più elevata.

La vaccinazione è raccomandata per le persone non ancora vaccinate a partire dai 16 anni di età (che non rientrano nei gruppi target 1-3) che vivono o lavorano in queste strutture.

Dato che i residenti delle case di riposo/case di cura per persone anziane sono quasi esclusivamente PPR, queste strutture rientrano nel gruppo target 1.

### 6.2 Obiettivi vaccinali specifici

Nonostante le misure di protezione adottate e/o a causa delle difficoltà nel farle rispettare, le condizioni di vita promiscue che caratterizzano queste strutture (p. es. spazi comuni, bagni e refettori) creano un rischio accresciuto di infezione e di focolaio. In caso di focolaio il contagio può colpire simultaneamente un gran numero di persone. Pertanto, l'obiettivo vaccinale per questo gruppo di persone consiste nell'evitare casi di COVID-19 con decorso grave tra i residenti, nel ridurre il rischio di esposizione per il personale e i residenti nonché nel ridurre o impedire l'insorgere di focolai in queste strutture, grazie a un minor numero di casi di COVID-19.



## 6.3 Analisi del rapporto rischi-benefici

Nell'analisi del rapporto rischi-benefici, i benefici per questo gruppo sono elevati:

- l'efficacia dei vaccini a mRNA contro la malattia e l'ospedalizzazione è ottima in tutte le fasce di età analizzate;
- in questo gruppo la protezione mediante la vaccinazione presenta benefici più elevati rispetto al rischio di EIV;
- se l'efficacia nel ridurre i contagi dovesse essere chiaramente dimostrata, i benefici sarebbero ancora più elevati.

## 7. Tutte le persone di 16-64 anni (gruppo target 5)

### 7.1 Definizione e obiettivi vaccinali specifici

Alle persone di 16-64 anni (che non rientrano nei gruppi target 1-4) si raccomanda la vaccinazione al fine di ottenere una protezione diretta da forme spesso lievi e raramente gravi (a seconda dell'età) di COVID-19 e indirettamente ostacolare le ripercussioni negative della pandemia di COVID-19 a livello individuale e collettivo (p. es. interruzioni delle attività lavorative a causa dell'isolamento o della quarantena). Inoltre, in questo modo si possono ridurre i contagi in particolare delle PPR. Per l'immunizzazione delle persone di età < 30 anni si raccomanda in via preferenziale Comirnaty® (cfr. cap. 10.4).

### 7.2 Analisi del rapporto rischi-benefici

Nell'analisi del rapporto rischi-benefici, i benefici per questo gruppo sono elevati:

- l'efficacia dei vaccini a mRNA contro la malattia e l'ospedalizzazione è ottima in tutte le fasce di età analizzate;
- la protezione mediante la vaccinazione presenta benefici più elevati rispetto al rischio di EIV. I benefici aumentano con l'età, in quanto con l'età aumenta anche il rischio di ospedalizzazioni e decorsi gravi;
- se l'efficacia nel ridurre i contagi dovesse essere maggiormente dimostrata, i benefici sarebbero ancora più elevati.

## 8. Adolescenti di 12-15 anni (gruppo target 6)

### 8.1 Definizione e obiettivi vaccinali specifici

Sulla base delle caratteristiche del vaccino attualmente note, dei dati disponibili circa la tollerabilità e la sicurezza per questa fascia di età, del basso carico di malattia (cfr. strategia di vaccinazione, cap. 1) e in considerazione dell'attuale situazione epidemiologica del SARS-CoV-2 Delta, gli adolescenti devono ponderare con i genitori o un'altra persona di fiducia i rischi e i benefici individuali prima dell'appuntamento per la vaccinazione (cfr. cap. 8.2).

La CFV e l'UFSP formulano le seguenti conclusioni:

La vaccinazione è raccomandata a tutti gli adolescenti di 12-15 anni da una parte per proteggere sé stessi da forme di COVID-19 spesso lievi e rarissimamente gravi, dall'altra per evitare le ripercussioni negative indirette da un punto di vista sociale e psichico dei provvedimenti individuali e collettivi (p. es. isolamento o quarantena) nonché le conseguenze di un'esposizione frequente (p. es. a scuola e nel tempo libero). Si raccomanda l'immunizzazione di base di questo gruppo target preferibilmente con il vaccino a mRNA Comirnaty® (cfr. cap. 10.4).

La raccomandazione si applica a tutti gli adolescenti e in particolare a quelli che:



- hanno una salute già fortemente compromessa a causa di una malattia cronica (incl. mentale), al fine di evitare per quanto possibile qualsiasi patologia o infezione aggiuntiva;
- sono contatti stretti (membri della stessa economia domestica) di PPR, in particolare di persone affette da immunodeficienza;
- vivono in strutture collettive con un elevato rischio di infezione e focolaio.

## 8.2 Analisi del rapporto rischi-benefici

L'analisi del rapporto rischi-benefici in questo gruppo comprende i seguenti aspetti:

- nelle persone di 12-15 anni l'efficacia dei vaccini a mRNA anti-COVID-19 è ottima. [Nuovi dati indicano anche una buona protezione contro la PIMS-TS \(Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally related to SARS-CoV 2\) \(\[57\], \[MMWR 14.01.2022\]\(#\)\)](#).
- in questo gruppo, i **maggiori benefici** derivano dalla vaccinazione di **adolescenti** la cui salute è già fortemente compromessa da una **malattia cronica** e di adolescenti **a stretto contatto con PPR affette da un'immunodeficienza**. Vista l'efficacia nella riduzione dei contagi, vaccinare gli adolescenti serve a proteggere anche i loro contatti stretti, in particolare le PPR;
- la vaccinazione riduce le limitazioni individuali derivanti dai provvedimenti volti a contenere la pandemia che interessano gli adolescenti.

**Nella valutazione individuale, la protezione derivante dalla vaccinazione deve superare il rischio di EIV.**

- I benefici della vaccinazione consistono nella protezione da decorsi lievi e rarissimamente gravi come la PIMS-TS. Benché solitamente la COVID-19 negli adolescenti sia di breve durata con sintomi contenuti, in pochissimi di essi dura più a lungo ([58, 59]; [Radtko et al.](#)); tale forma è descritta come *PASC* (sequele post acute di un'infezione da SARS-CoV-2).
- È possibile impedire conseguenze indirette individuali di natura psichica e sociale (p. es. evitare isolamento e quarantena, possibilità di contatti con PPR immunodeficienti). Dall'inizio della pandemia di coronavirus, tra gli adolescenti e i giovani adulti l'incidenza delle malattie mentali è aumentata drasticamente a livello internazionale. In uno studio svizzero sono stati esaminati gli effetti del primo lockdown sulla salute mentale di 1146 adolescenti di 12-17 anni: in un terzo dei partecipanti sono stati rilevati sintomi associabili a depressione, ADHD e ODD (oppositional defiant disorder). Lo studio ha inoltre messo in luce un'intensità problematica nell'utilizzo di Internet [60]. Anche studi internazionali hanno confermato queste osservazioni [61].
- Nel quadro dell'omologazione non si sono potuti escludere con certezza eventuali gravi EIV rari a causa del numero di vaccinati con uno dei due vaccini a mRNA che sinora sono stati inclusi nei rispettivi studi clinici (Biontech/Pfizer n = 1131 [62]; Moderna n = 2486 [63]). I dati relativi al vaccino di Biontech/Pfizer sono stati nel frattempo arricchiti con i dati statunitensi derivanti dal monitoraggio di 8,9 milioni di adolescenti di 12-17 anni vaccinati svolto a partire dal momento dell'omologazione del vaccino negli Stati Uniti fino a metà luglio 2021 (rapporto CDC VAERS, stato 06.08.2021) e hanno mostrato un profilo di tollerabilità comparabile a quello di persone di 16-25 anni (cfr. cap. 10.4.). Dati simili sono stati rilevati nello studio di omologazione per il vaccino di Moderna omologato per gli adolescenti di 12-17 anni [63]. Anche in questo caso è emerso un profilo di tollerabilità simile alla fascia di età 18-25 anni. Nuovi dati sulla sicurezza raccolti a livello internazionale nelle analisi delle notifiche delle miocarditi dimostrano che, tra le persone al di sotto dei 30 anni, le miocarditi e le pericarditi si sono registrate più spesso tra i vaccinati con Spikevax® che tra i vaccinati con Comirnaty® (cfr. cap. 10.4). I nuovi dati pubblicati saranno analizzati man mano e, se necessario, la raccomandazione sarà adeguata rapidamente.



- Lo schema di vaccinazione per i vaccini a mRNA per l'immunizzazione di base deve essere completato come descritto al capitolo 2.1 con un totale di 2 dosi dello stesso vaccino a mRNA rispettando un intervallo minimo di 4 settimane. Alla luce dei nuovi dati sulla sicurezza emersi dalle analisi internazionali delle notifiche delle miocarditi connesse ai vaccini a mRNA (cfr. cap. 10.4), alle persone di 12-15 anni che sono state vaccinate con una dose di Spikevax® si raccomanda di completare la serie di vaccinazioni preferibilmente con una dose di Comirnaty® rispettando un intervallo minimo di 28 giorni tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino contro la COVID-19. La vaccinazione di richiamo eterologa avviene al di fuori dell'omologazione di Swissmedic (off-label). È importante rispettare l'obbligo di informazione ed eventualmente si applicano le consuete norme in materia di responsabilità<sup>5</sup> (cfr. le raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP che comportano un uso off-label).

## 9. Bambini di 5-11 anni (gruppo target 7)

### 9.1 Definizione e obiettivi vaccinali specifici

Sulla base delle caratteristiche del vaccino attualmente note, dei dati al momento ancora limitati circa la tollerabilità e la sicurezza per questa fascia di età, del carico di malattia molto basso (cfr. supplemento Carico della malattia di COVID-19 e ripercussioni della lotta alla pandemia nei bambini (5-11 anni), stato 14.12.2021) e in considerazione dell'attuale situazione epidemiologica del SARS-CoV-2 Delta nonché delle nuove varianti virali, la CFV e l'UFSP sono giunte alla seguente conclusione.

**La vaccinazione anti-COVID-19 è raccomandata ai bambini di 5-11 anni i cui genitori / detentori dell'autorità parentale la desiderano in ragione della ponderazione individuale del rapporto rischi-benefici (cfr. cap. 9.2).**

Questo da una parte per proteggere i bambini da forme di COVID-19 quasi sempre lievi e rarissimamente gravi nonché da complicazioni, dall'altra per evitare le ripercussioni negative indirette di provvedimenti individuali e collettivi (p. es. isolamento o quarantena) nonché le conseguenze di un'esposizione frequente (p. es. a scuola e nel tempo libero).

Questa raccomandazione si applica **in particolare ai bambini di 5-11 anni che:**

- a) hanno una salute già fortemente compromessa a causa di una malattia cronica, al fine di evitare per quanto possibile qualsiasi patologia o infezione aggiuntiva (p. es. in caso di una grave patologia neuromuscolare). Poiché, per quanto concerne la gravità del decorso, nei bambini le malattie croniche ricoprono un ruolo subordinato, essi non rientrano tra le persone particolarmente a rischio;
- b) sono contatti stretti (membri della stessa economia domestica) di persone impossibilitate a proteggersi a sufficienza mediante la vaccinazione, per esempio a causa di un'immunodeficienza. Temporaneamente, la vaccinazione di questi bambini riduce il rischio di trasmissione del virus a tali persone vulnerabili.

**Ai bambini con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata** di 5-11 anni è consigliata la somministrazione di una dose di vaccino solo qualora rientrino in uno dei due succitati gruppi a) e b) ai quali la vaccinazione è particolarmente raccomandata. A tutti gli altri bambini guariti non è attualmente raccomandata alcuna vaccinazione. Benché al momento non esistano dati in merito si può supporre che, analogamente agli adulti, somministrando ai guariti una dose di vaccino si possa raggiungere la più alta protezione possibile da un'infezione. In ragione del carico di malattia molto basso, i benefici della

---

<sup>5</sup> Se nella scelta del vaccino lo specialista responsabile si basa sulle raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP, può dimostrare di aver rispettato le regole riconosciute della scienza medica e farmaceutica e di aver così adempiuto agli obblighi di diligenza secondo la legge sugli agenti terapeutici (LATer; RS 812.21). Se rispetta anche gli obblighi di diligenza derivanti dal contratto terapeutico (che comprendono tra l'altro il dovere di informare, spiegare e documentare), di solito non può essere ritenuto legalmente responsabile.



vaccinazione nei bambini guariti non affetti dalla patologia di base succitata sono valutati come inesistenti. Sinora infatti non è noto quanto a lungo siano protetti da una nuova infezione i bambini che hanno contratto una forma asintomatica o leggermente sintomatica. I pochi dati sulla tollerabilità (21 bambini guariti vaccinati nello studio di omologazione) dimostrano che la vaccinazione di bambini sieropositivi non aumenta la reattogenicità.

La vaccinazione (inclusa quella di richiamo) è raccomandata con urgenza agli adulti (in particolare a genitori, insegnanti, educatori e altre persone con compiti di custodia di bambini) per impedire infezioni nei gruppi di popolazione che presentano un rischio elevato di un decorso grave. Dati di modellizzazione hanno dimostrato che vaccinare i bambini ha un effetto significativo sulla circolazione del virus nella popolazione solo se gli adulti presentano una copertura vaccinale molto elevata ([ECDC Technical Report](#)).

## 9.2 Analisi del rapporto rischi-benefici

L'analisi del rapporto rischi-benefici in questo gruppo comprende i seguenti aspetti:

- nei bambini di 5-11 anni l'efficacia dei vaccini a mRNA contro la malattia è molto elevata (cfr. cap. 10.2.5). Si suppone che la vaccinazione protegga dalla PIMS-TS e dalla sindrome post-COVID-19, ma non vi sono ancora dati certi in merito;
- in questo gruppo, i **maggiori benefici** derivano dalla vaccinazione di **bambini** la cui salute è già fortemente compromessa da una **malattia cronica** e di bambini **a stretto contatto (nella stessa economia domestica)** con persone impossibilitate a proteggersi a sufficienza mediante la vaccinazione, per esempio a causa di un'immunodeficienza;
- analogamente agli adulti, l'efficacia contro l'infezione ed eventuali contagi (attualmente non sono disponibili dati specifici di studi per la fascia di età 5-11 anni) avrà una durata breve con un effetto sulla circolazione del virus tra la popolazione limitato, ma tanto maggiore quanto più alta è la copertura vaccinale degli adulti (cfr. [ECDC Technical Report](#)). Attualmente si sta indagando in che misura la vaccinazione ridurrà le infezioni e la diffusione delle varianti che circoleranno in futuro come la Omicron.

### **Nell'analisi individuale, la protezione derivante dalla vaccinazione deve superare il rischio di EIV.**

- I benefici della vaccinazione consistono nella protezione da decorsi quasi sempre lievi e rarisimamente gravi nonché da complicazioni (p. es. PIMS-TS ed eventualmente sintomatologia post-COVID-19) e nella riduzione delle cause individuali indirette (p. es. evitare isolamento e quarantena, agevolare i contatti con PPR immunodeficienti).
- I dati attualmente disponibili dimostrano che la vaccinazione è sicura (cfr. cap. 10.2.6.3 e [rapporto VAERS del 31.12.2021](#)), tuttavia, sulla base del numero di vaccinati di età 5-11 anni sinora inclusi nell'unico studio clinico eseguito (n=1305), non si possono ancora escludere con certezza eventuali gravi EIV rari. Tali dati saranno ora integrati con quelli di più di 8 milioni di bambini di 5-11 anni a cui è stata somministrata almeno 1 dose da quando Comirnaty® è stato omologato negli Stati Uniti. I primi dati sulla sicurezza sono stati pubblicati di recente ([rapporto VAERS del 31.12.2021](#)) e confermano il profilo di sicurezza dello studio di omologazione; i casi di EIV gravi sono rari. Sull'insorgenza e sul rischio di miocarditi e pericarditi dopo la vaccinazione, si veda il capitolo 10.4.
- Nella ponderazione individuale rientra anche la decisione di far vaccinare il bambino subito o in un secondo momento.



## 10. Caratteristiche dei vaccini a mRNA

### 10.1 Vaccini a mRNA

L'RNA messaggero (mRNA) contiene l'informazione e serve da matrice per la produzione di proteine. Entrambi i vaccini contengono mRNA per la codifica della glicoproteina che costituisce le protuberanze (Spike, abbreviato S) dell'involucro del virus SARS-CoV-2. Questa proteina serve da antigene, viene riconosciuta dal corpo come estranea e induce una reazione del sistema immunitario contro gli Spike del virus SARS-CoV-2 (anticorpi neutralizzanti e difesa immunitaria cellulare) [64, 65].

Le molecole di mRNA contenute nel vaccino sono incapsulate in particelle lipidiche che le proteggono fino al momento in cui penetrano nella cellula bersaglio, evitando che vengano degradate dalle nucleasi extracellulari, e facilitano anche la penetrazione dell'mRNA nella cellula [66].

Una volta utilizzato, l'mRNA rimane nel citoplasma, dove viene degradato molto velocemente. Non viene trasportato nel nucleo della cellula e non può agire sul patrimonio genetico umano.

I vaccini a mRNA sono inattivati e non contengono né adiuvanti né conservanti.

I vaccini Comirnaty® di Pfizer/BioNTech e mRNA-1273 di Moderna sono i primi vaccini a mRNA omologati da Swissmedic. Entrambe le aziende hanno iniziato a effettuare ricerche su terapie basate sull'mRNA, comprendenti anche studi clinici, già anni prima dello scoppio dell'epidemia di SARS-CoV-2 [67, 68].

### 10.2 Comirnaty®

#### 10.2.1 Omologazione

Il vaccino BNT162b2 è stato omologato da Swissmedic il 19 dicembre 2020 con la denominazione Comirnaty® per le persone a partire da 16 anni di età. L'estensione dell'indicazione per gli adolescenti dai 12 ai 15 anni è stata approvata il 4 giugno 2021. Il 26 ottobre 2021 è stata approvata l'omologazione per la 3<sup>a</sup> dose finalizzata all'immunizzazione di base (intervallo minimo di 28 giorni dalla 2<sup>a</sup> dose) per persone affette da un'immunodeficienza grave nonché per una vaccinazione di richiamo per le PPR a partire dai 12 anni al più presto 6 mesi dopo la seconda dose. Il 23 novembre 2021 infine l'omologazione per la vaccinazione di richiamo con Comirnaty® è stata estesa a tutte le persone al di sopra dei 16 anni. Il dosaggio per la vaccinazione di richiamo è lo stesso di quello dell'immunizzazione di base (30 µg).

Per la vaccinazione di bambini di 5-11 anni è utilizzabile unicamente la formulazione pediatrica di Comirnaty® omologata il 10 dicembre 2021 da Swissmedic.

#### 10.2.2 Componenti

La formulazione di Comirnaty® per persone a partire dai 12 anni contiene in ogni dose 30 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi per la codifica della glicoproteina Spike del virus SARS-CoV-2. Il vaccino a mRNA non contiene né adiuvanti né conservanti. Inoltre, ogni dose da 0,3 ml contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG). Per indicazioni precise sui componenti v. l'informazione professionale (disponibile in tedesco).

La formulazione pediatrica di Comirnaty® contiene in ogni dose 10 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi e un'altra soluzione tampone: trometamina/saccarosio (trometamolo, TRIS) anziché tampone fosfato salino (PBS)/saccarosio, v. l'informazione professionale.

#### 10.2.3 Preparazione del vaccino

Per lo stoccaggio e la preparazione del vaccino vanno osservate le informazioni professionali ([link](#)).



## 10.2.4 Immunogenicità

### 10.2.4.1 Adulti

Il vaccino Comirnaty® (BNT162b2) di Pfizer/BioNTech è già stato esaminato a partire dalla primavera 2020 nell'ambito di 3 studi clinici randomizzati di fase I e II [69–71]. Nel quadro di uno studio controllato con placebo e finalizzato alla determinazione del dosaggio (NCT04368728) sono state esaminate l'immunogenicità e la sicurezza di 2 dosi (i.m.; a 21 giorni di distanza) somministrate in 3 dosaggi diversi a 2 fasce di età (18-55 e 65-85 anni), composte ciascuna di 45 persone [70]. In seguito a questo studio, il dosaggio è stato fissato a 30 µg per tutte le fasce di età.

**Immunogenicità umorale:** i dati che emergono dagli studi BioNTech di fase I/II (BNT162-01) e Pfizer di fase I/II/III (c4591001) ancora in corso evidenziano che la vaccinazione induce risposte anticorpali robuste neutralizzanti verso il SARS-CoV-2 e in grado di legarsi alla proteina S1 fino a un mese dopo la 2<sup>a</sup> dose. Nei partecipanti più giovani (18-55 anni), i titoli di neutralizzazione e le concentrazioni di anticorpi in grado di legarsi alla proteina S1 sono più elevati che in quelli più anziani (56-85 anni). Nondimeno, 1 mese dopo la 2<sup>a</sup> dose, i «Geometric mean titers» (GMT) neutralizzanti sono simili o più elevati rispetto ai GMT dei sieri di convalescenti, ossia delle persone guarite da un'infezione da SARS-CoV-2, sia tra i partecipanti più giovani sia tra quelli più anziani. In entrambe le fasce di età, la vaccinazione conferisce dunque un'immunogenicità almeno pari a quella di chi è guarito dall'infezione.

**Immunogenicità cellulo-mediata:** lo studio BioNTech di fase I/II (BNT162-01) ha fornito dati sull'immunità cellulo-mediata di un ristretto numero di partecipanti appartenenti alla fascia di età 18-55 anni. Questi dati indicano che il vaccino induce risposte specifiche agli antigeni nei linfociti T CD4+ e CD8+ e che queste risposte mostrano un profilo Th1 favorevole. Nell'ambito dello studio menzionato, vengono man mano raccolti e analizzati ulteriori dati per un periodo fino a 24 mesi, esaminando oltre ai titoli degli anticorpi anche le risposte dei linfociti T, sia nei partecipanti più anziani, di età ≥ 56 anni, sia negli adulti affetti da grave immunodeficienza.

### 10.2.4.2 Adolescenti (dai 12 ai 15 anni)

Mediante studi sull'immunogenicità si è potuto dimostrare che la vaccinazione con Comirnaty® in questa fascia di età induce un titolo elevato di anticorpi neutralizzanti. Un mese dopo la seconda dose, nei partecipanti appartenenti alla fascia di età 12-15 anni la vaccinazione ha indotto GMT di 1239,5, cosa che ha dimostrato la non inferiorità rispetto ai GMT dei partecipanti di 16-25 anni (705,1) [62]. Il rapporto GMT di 1,76 indica una risposta immunitaria almeno altrettanto elevata nei partecipanti di 12-15 anni rispetto ai partecipanti di 16-25 anni. Gli adolescenti dai 12 ai 15 anni hanno ricevuto la stessa dose delle persone di 16 anni e più; non sono stati condotti studi finalizzati alla determinazione del dosaggio.

### 10.2.4.3 Bambini (dai 5 agli 11 anni)

Dal marzo 2021, per Comirnaty® (BNT162b2) di Pfizer/BioNTech sono state esaminate in uno studio controllato con placebo e finalizzato alla determinazione del dosaggio (NCT04816643) l'immunogenicità e la sicurezza di 2 dosi (i.m.; a 21 giorni di distanza) somministrate in 3 dosaggi diversi alla fascia di età 5-11 anni, composta da 49 persone [72]. In seguito a questo studio, il dosaggio per questa fascia di età è stato fissato a 10 µg.

Mediante i dati sull'immunogenicità emersi dallo stesso studio (NCT04816643) si è potuto dimostrare che la vaccinazione con Comirnaty® in questa fascia di età induce un titolo elevato di anticorpi neutralizzanti. Il GMT di 1197,6 rilevato un mese dopo la 2<sup>a</sup> dose nei partecipanti di 5-11 anni ha dimostrato la non inferiorità rispetto ai GMT dei partecipanti di età 16-25 anni (1146,5) un mese dopo la 2<sup>a</sup> dose da 30 µg [72]. Il rapporto GMT di 1,04 (0,03-1,18) indica una risposta immunitaria altrettanto elevata nei partecipanti di 5-11 anni rispetto ai partecipanti di 16-25 anni.



## 10.2.5 Efficacia negli studi clinici contro le varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020

### 10.2.5.1 Persone a partire dai 16 anni

#### *Efficacia contro la COVID-19 (Comirnaty®)*

In uno studio randomizzato di fase III (NCT04368728) con 43 548 partecipanti in 152 località nel mondo, a partire dal 7° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose in totale 8 delle 18 198 persone vaccinate con Comirnaty® e 162 delle 18 325 cui è stato somministrato un placebo hanno sviluppato una malattia COVID-19 confermata. Ciò corrisponde a un'efficacia della vaccinazione del 95 % (95 % IC 90,3-97,6).

Efficacia dopo la 1ª dose: 12 giorni dopo la somministrazione della 1ª dose di vaccino si è potuta dimostrare un'efficacia del 52 % (95 % IC 29,5-68,4) [73].

In tutte le fasce di età (16-55, > 55, > 65 e > 75 anni) l'efficacia dopo 2 dosi è similmente alta, nonostante all'aumentare dell'età gli intervalli di confidenza siano più ampi a causa del numero più contenuto di partecipanti. L'efficacia al 100 % nel gruppo di persone di più di 75 anni non è statisticamente significativa e pertanto connessa a un'elevata incertezza.

Ulteriori analisi dimostrano un'efficacia altrettanto alta nelle persone che, a causa di malattie croniche (con una «comorbidità di Charlson» come p. es. pneumopatie croniche o tumori, diabete mellito, ipertensione arteriosa, sovrappeso con indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), presentano un rischio più elevato di decorso grave della COVID-19. In questi studi sono state escluse le persone con un'immunodeficienza.

#### *Efficacia contro i decorsi gravi della COVID-19 (Comirnaty®)*

Le analisi secondarie dell'efficacia evidenziano l'utilità del vaccino a mRNA nella prevenzione dei decorsi gravi della COVID-19; tuttavia, il numero di casi con decorso grave (definizione: COVID-19 più presenza di almeno uno dei seguenti criteri: segni clinici di una malattia grave; insufficienza respiratoria; stato di shock; grave disfunzione renale, epatica o neurologica; ricovero in cure intense o decesso) accertati nell'ambito dello studio è stato molto esiguo.

L'efficacia dopo la prima dose è stata pari all'88,9 % (1 caso nel gruppo vaccino e 9 casi nel gruppo placebo). L'efficacia (vaccine efficacy) contro le infezioni da SARS-CoV-2 con decorso grave manifestatesi almeno 7 giorni dopo la 2ª dose era pari al 66,4 % (1 caso nel gruppo vaccino e 3 casi nel gruppo placebo) [73].

### 10.2.5.2 Adolescenti (dai 12 ai 15 anni)

Negli adolescenti (12-15 anni) è stata osservata un'efficacia del 100 % di Comirnaty® contro le forme sintomatiche di COVID-19 (95 % IC 75,3-100) [62]. Lo studio sull'efficacia comprendeva complessivamente 1983 partecipanti senza informazioni riguardo a un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa. Di essi, 1005 hanno ricevuto Comirnaty® e 978 un placebo. A partire dal 7° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose, si sono registrati in totale 16 casi confermati, tutti nel gruppo placebo. Un'efficacia del 100 % è stata osservata anche considerando i partecipanti a prescindere da un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa (95 % IC 78,1-100). A tal fine l'analisi dell'efficacia comprendeva 2229 partecipanti, di cui 1119 hanno ricevuto Comirnaty® e 1110 un placebo. A partire dal 7° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose, si sono registrati in totale 18 casi confermati, tutti nel gruppo placebo.

### 10.2.5.3 Bambini di età 5-11 anni

Nei bambini dai 5 agli 11 anni dopo 2 dosi di Comirnaty® si è osservata un'efficacia del 90,7 % contro le forme sintomatiche e confermate in laboratorio di COVID-19 (95 % IC 67,7-98,3) [72]. Lo studio sull'efficacia comprendeva complessivamente 1968 partecipanti senza informazioni riguardo a un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa. Di essi, 1305 hanno ricevuto Comirnaty® e 663 un placebo. A partire dal 7° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose, si sono registrati 16 casi confermati nel gruppo placebo e 3 casi nel gruppo di vaccinati con Comirnaty®. Un'efficacia del 90,7 % è stata osservata anche considerando i partecipanti a prescindere da un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa (95 % IC



67,4-98,3). A tal fine l'analisi dell'efficacia comprendeva complessivamente 2186 partecipanti, di cui 1450 hanno ricevuto Comirnaty® e 736 un placebo.

**Tabella 3a: efficacia di Comirnaty® contro la COVID-19 causata dalle varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020 (studi di omologazione [62, 72, 73])**

Partecipanti allo studio Età	Casi di COVID-19* confermati in laboratorio, a partire dal 7° giorno dopo la 2 <sup>a</sup> dose e in un tempo di osservazione di circa 2 mesi (27 luglio – 9 ottobre 2020)		Efficacia del vaccino (V.E.; vaccino efficacy; %) (95 % IC)
	Gruppo vaccino (2 dosi di Comirnaty®)	Gruppo placebo (soluzione NaCl)	
A partire dai 16 anni ( <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Tutte le fasce di età 16-85 anni	<b>8</b> (di 17 411)	<b>162</b> (di 17 511)	<b>95,0</b> (90,0-97,9)
Età 75-85 anni	<b>0</b> (di 774)	<b>5</b> (di 785)	<b>(100,0)**</b> (-13,1-100)
Età 65-85 anni	<b>1</b> (di 3 848)	<b>19</b> (di 3 880)	<b>94,7</b> (66,7-99,9)
Età 55-85 anni	<b>3</b> (di 7 500)	<b>48</b> (di 7 543)	<b>93,7</b> (80,6-98,8)
Età 16-55 anni	<b>5</b> (di 9 897)	<b>114</b> (di 9 955)	<b>95,6</b> (89,4-98,6)
Decorsi gravi***	<b>1</b> (di 17 411)	<b>3</b> (di 17 511)	<b>66,4</b> (-124,8-96,3)
A partire dai 16 anni ( <u>con</u> e <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Tutte le fasce di età 16-85 anni	<b>9</b> (di 18 559)	<b>169</b> (di 18 708)	<b>94,6</b> (89,9-97,3)
Adolescenti ( <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Età 12-15 anni	<b>0</b> (di 1005)	<b>16</b> (di 978)	<b>100</b> (95 % IC 75,3-100)
Bambini ( <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Età 5-11 anni	<b>3</b> (di 1305)	<b>16</b> (di 663)	<b>90,7</b> (67,7-98,3)

\* Definizione di caso (secondo [73]): malattia COVID-19 sintomatica (almeno un sintomo sistemico o respiratorio) con test PCR positivo.

\*\* *Statisticamente* non significativo, date le dimensioni ridotte del gruppo e il numero esiguo di persone ammalatesi nel periodo di osservazione.

\*\*\* Definizione di decorso grave: COVID-19 più presenza di almeno uno dei seguenti criteri: segni clinici di una malattia grave; insufficienza respiratoria; stato di shock; grave disfunzione renale, epatica o neurologica; ricovero in cure intense o decesso.



## 10.2.6 Effetti indesiderati della vaccinazione

### 10.2.6.1 Persone a partire dai 16 anni

Gli EIV sono stati rilevati sulla base dei dati raccolti nel diario elettronico dello studio su 8183 partecipanti durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose [73].

Gli EIV osservati sono comparabili per intensità, probabilità e durata dei sintomi a quelli di altri vaccini (p. es. della vaccinazione contro l'influenza stagionale). Gli EIV sono stati normalmente di breve durata e perlopiù lievi. In genere le persone vaccinate nella fascia di età superiore ai 55 anni hanno manifestato più raramente EIV locali e sistemici rispetto ai più giovani, sia dopo la 1<sup>a</sup> dose che dopo la 2<sup>a</sup>.

**EIV locali:** gli EIV locali non hanno presentato alcuna differenza sostanziale tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose. Nell'84,1 % dei casi i partecipanti hanno lamentato dolore nel punto di inoculazione. Altre reazioni locali (< 10 %) sono state arrossamento e gonfiore nel punto di inoculazione.

Sono state occasionalmente osservate reazioni locali ritardate nel punto di inoculazione dopo la vaccinazione anti-COVID-19 (il cosiddetto «braccio COVID») che si risolvono spontaneamente. La seconda dose di vaccino può e deve essere somministrata.

**EIV sistemici:** rispetto alla 1<sup>a</sup> dose, la 2<sup>a</sup> ha provocato EIV sistemici in tutte le fasce di età esaminate con una frequenza leggermente superiore. Nella media tra le 2 dosi, il 62,9 % dei partecipanti ha lamentato stanchezza, il 55,1 % mal di testa, il 38,3 % dolori muscolari, il 31,9 % brividi, il 14,2 % febbre e meno dell'1 % malessere e gonfiore dei linfonodi. Stanchezza e mal di testa sono sintomi menzionati molto di frequente (> 20 %) anche dal gruppo placebo.

Sono stati riferiti casi isolati di parestesie facciali transitorie entro 1 mese dalla vaccinazione. Sinora si suppone che non vi sia alcun nesso causale con quest'ultima, ma queste manifestazioni dovranno essere sorvegliate.

#### **EIV gravi (Comirnaty®)**

Nel quadro degli studi non è stata osservata un'incidenza maggiore di EIV gravi nel confronto diretto con il gruppo placebo.

In seguito all'omologazione, in altri Paesi si sono osservati rarissimi casi (circa 1 su 100 000 vaccinati) di reazioni anafilattiche dopo la vaccinazione con Comirnaty® [74]. Nel 71 % dei casi tali reazioni anafilattiche sono state registrate entro 15 minuti dalla somministrazione e l'81 % delle persone interessate presentava già reazioni allergiche documentate.

Miocardite/pericardite: si veda quanto illustrato al capitolo 10.4.

### 10.2.6.2 Adolescenti (dai 12 ai 15 anni)

I dati sulla sicurezza e la tollerabilità si basano su 2260 partecipanti di età compresa tra i 12 e i 15 anni che non hanno contratto un'infezione da SARS-CoV-2 nota. A 1131 di essi è stato somministrato Comirnaty®, mentre a 1129 un placebo ([60], [dati FDA](#)). Il 58 % dei partecipanti è stato monitorato per almeno 2 mesi dalla 2<sup>a</sup> dose. Sinora, nessuno dei partecipanti è stato monitorato per più di 6 mesi. Nel quadro dello studio clinico, gli EIV sono stati rilevati sulla base dei dati raccolti nel diario elettronico dello studio su 2254 dei partecipanti (1127 nel gruppo vaccinato con Comirnaty® e 1127 nel gruppo placebo) durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose.

Nel gruppo dei vaccinati con Comirnaty® si sono osservati più EIV locali e sistemici che nel gruppo placebo. Generalmente gli EIV sono stati da lievi a moderati e sono durati da 1 a 3 giorni.

**EIV locali:** gli EIV locali non presentavano alcuna differenza sostanziale tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose. L'EIV più frequente è stato dolore nel punto di inoculazione (86 % dopo la 1<sup>a</sup> dose e 79 % dopo la 2<sup>a</sup> dose). Altre reazioni locali sono state rossore (6 % / 5 %) e gonfiore (7 % / 5 %) nel punto di inoculazione. Anche nelle persone di 16-25 anni l'EIV locale più frequente è stato il dolore nel punto di inoculazione (83 % / 78 %).



**EIV sistemici:** in generale, la 2<sup>a</sup> dose ha provocato più spesso EIV sistemici. Gli EIV sistemici più frequenti sono stati stanchezza (60 % dopo la 1<sup>a</sup> dose / 66 % dopo la 2<sup>a</sup> dose) e mal di testa (55 % / 65 %). Altri EIV sistemici sono stati brividi (28 % / 42 %), dolori muscolari (24 % / 32 %), febbre (10 % / 20 %), dolori articolari (10 % / 16 %), diarrea (8 % / 6 %) e vomito (3 % / 3 %). Anche nelle persone di 16-25 anni gli EIV sistemici più frequenti sono stati stanchezza e mal di testa.

In 9 delle 1131 persone vaccinate con Comirnaty® (0,8 %) è stata osservata una linfadenopatia, così come in 2 delle 1129 (0,2 %) del gruppo placebo. Al confronto, nella fascia di età 16-25 anni la linfadenopatia è stata registrata meno frequentemente, con 1 persona sulle 536 vaccinate con Comirnaty® (0,2 %); nel gruppo placebo infine non è stato segnalato alcun caso.

Benché nei pochi partecipanti che all'inizio dello studio erano sieropositivi non ci siano state differenze sostanziali nella reattogenicità, analogamente agli adulti la reazione al vaccino a seguito di un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa potrebbe essere più frequente e più intensa [6, 11].

EIV gravi sono stati segnalati da 4 persone (0,4 %) a cui era stato somministrato Comirnaty® e 1 persona (0,1 %) appartenente al gruppo placebo. Tutte le segnalazioni sono state valutate come non correlate al vaccino.

Al di fuori dello studio di omologazione, a partire dall'omologazione e dall'impiego negli Stati Uniti sono state rilevate e confrontate con quelle della fascia di età 16-25 anni le reazioni e la tollerabilità negli adolescenti di 12-15 anni (convegno VRBPAC, stato 10.06.2021). Secondo i dati disponibili, in poco più di 3 milioni di adolescenti di 12-15 anni vaccinati la tollerabilità non si distingue da quella che presentano le persone vaccinate all'età di 16-25 anni, cosa che è stata confermata da nuovi dati su 9 milioni di persone di 12-17 anni vaccinate con Comirnaty® (rapporto CDC VAERS del 06.08.2021).

Miocardite/pericardite: si veda quanto illustrato al capitolo 10.4.

### **10.2.6.3 Bambini (dai 5 ai 11 anni)**

I dati sulla sicurezza e la tollerabilità nei bambini si basano su 2268 partecipanti di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, di cui 1518 sono stati vaccinati con Comirnaty® e 750 hanno ricevuto un placebo [72]; il 95 % di essi è stato monitorato per almeno 2 mesi dopo la 2<sup>a</sup> dose.

Nel quadro dello studio clinico, gli EIV locali successivi alla 1<sup>a</sup> e alla 2<sup>a</sup> dose sono stati rilevati mediante il diario elettronico dello studio nel 76 % risp. 73 % del gruppo vaccinato con Comirnaty® e nel 34 % risp. 32 % del gruppo placebo durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose. Nello stesso periodo, mediante il diario elettronico dello studio sono stati registrati EIV sistemici dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose nel 47 % risp. 51 % del gruppo di vaccinati con Comirnaty® e nel 45 % risp. 37 % del gruppo placebo durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose ([FDA briefing document](#), stato 26.10.2021).

Rispetto al gruppo placebo, nei vaccinati con Comirnaty® sono stati osservati più EIV locali e sistemici. Generalmente gli EIV sono stati da lievi a moderati e sono durati da 1 a 2 giorni.

**EIV locali:** gli EIV locali non presentavano alcuna differenza sostanziale tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose. L'EIV locale più frequente è stato dolore nel punto di inoculazione (74 % dopo la 1<sup>a</sup> dose e 71 % dopo la 2<sup>a</sup> dose). Altre reazioni locali sono state rossore (15 % / 19 %) e gonfiore (10 % / 15 %) nel punto di inoculazione.

**EIV sistemici:** in generale, la 2<sup>a</sup> dose ha provocato più spesso EIV sistemici. I più frequenti sono stati stanchezza (34 % dopo la 1<sup>a</sup> dose / 39 % dopo la 2<sup>a</sup> dose) e mal di testa (22 risp. 28 %). Altri EIV sistemici sono stati brividi (5 % / 10 %), dolori muscolari (9 % / 12 %), febbre (3 % / 7 %), dolori articolari (3 % / 5 %), diarrea (6 % / 5 %) e vomito (2 % / 2 %). Anche nei 12-17enni gli EIV sistemici più frequenti sono stati stanchezza e mal di testa.

Generalmente, sono stati osservati più spesso EIV sistemici dopo la 2<sup>a</sup> dose che dopo la 1<sup>a</sup>. Dopo la 1<sup>a</sup> dose, la frequenza di stanchezza, mal di testa e brividi tra coloro che avevano ricevuto BNT162b2 e



il placebo era simile, mentre dopo la 2<sup>a</sup> dose i sintomi sono stati più frequenti tra coloro che avevano ricevuto BNT162b2 piuttosto che il placebo.

In 10 persone vaccinate con Comirnaty<sup>®</sup> (0,9 %) e in 1 persona del gruppo placebo (0,1 %) è stata osservata una linfadenopatia. Nella fascia di età 12-17 anni questo fenomeno ha avuto una frequenza simile tra i vaccinati con Comirnaty<sup>®</sup> (0,8 %) e il gruppo placebo (0,2 %). Al confronto, nella fascia di età 16-25 anni la linfadenopatia è stata registrata meno frequentemente, con 1 persona sulle 536 vaccinate con Comirnaty<sup>®</sup> (0,2 %); nel gruppo placebo infine non è stato segnalato alcun caso.

4 eruzioni cutanee nei destinatari di BNT162b2 (osservate sul braccio, sul tronco, sul viso o sul corpo, senza uno schema coerente) sono state classificate come correlate al vaccino; le eruzioni cutanee sono state lievi e autolimitanti e tipicamente si sono verificate 7 giorni o più dopo la vaccinazione.

Benché nei pochi partecipanti che all'inizio dello studio erano sieropositivi (21 vaccinati) non ci siano state differenze sostanziali nella reattogenicità, non si può ancora escludere che, analogamente agli adulti, la reazione al vaccino a seguito di un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa sia più frequente e più intensa.

Sono stati segnalati EIV gravi in 4 persone (0,1 %) a cui era stato somministrato Comirnaty<sup>®</sup> e in 1 persona (0,1 %) appartenente al gruppo placebo. Tutti i sintomi sono stati valutati come non correlati al vaccino.

In questo studio non è stata segnalata alcuna miocardite, pericardite, ipersensibilità o anafilassi nei destinatari di BNT162b2. Non si sono nemmeno verificati decessi o eventi indesiderati che hanno causato l'interruzione del trattamento. A causa dell'esiguo numero di partecipanti allo studio, questi dati non possono essere valutati in modo definitivo e vanno monitorati in studi di osservazione.

Al di fuori dello studio di omologazione, negli Stati Uniti (stato 03.12.2021) sono stati somministrati > 8 milioni di prime dosi in questa fascia di età ([rapporto VAERS del 31.12.21](#)). Le segnalazioni di EIV gravi sono state rare, dopo la vaccinazione si sono registrati 11 casi di miocardite, cfr. anche il capitolo 10.4.

## 10.3 Spikevax<sup>®</sup>

### 10.3.1 Omologazione

Il vaccino mRNA-1273 è stato omologato da Swissmedic il 12 gennaio 2021 con la denominazione di COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup> per le persone a partire dai 18 anni di età e dal 9 agosto 2021 l'omologazione è stata estesa alle persone a partire dai 12 anni con la nuova denominazione di Spikevax<sup>®</sup>.

Il 26 ottobre 2021 Swissmedic ha approvato l'estensione dell'omologazione per una 3<sup>a</sup> dose finalizzata all'immunizzazione di base (intervallo minimo di 28 giorni dalla 2<sup>a</sup> dose; dosaggio del vaccino: 100 µg) per le persone a partire dai 12 anni affette da un'immunodeficienza grave nonché per una vaccinazione di richiamo (con un dosaggio di 50 µg) per le PPR a partire dai 12 anni al più presto 6 mesi dopo la 2<sup>a</sup> dose. Il 23 novembre 2021 infine l'omologazione per la vaccinazione di richiamo con Spikevax<sup>®</sup> è stata estesa a tutte le persone al di sopra dei 18 anni. Per la vaccinazione di richiamo con Spikevax<sup>®</sup> si utilizza metà del dosaggio impiegato nell'immunizzazione di base (50 µg invece che 100 µg).

### 10.3.2 Componenti

Il vaccino Spikevax<sup>®</sup> contiene 100 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi per la codifica della glicoproteina Spike del virus SARS-CoV-2. Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti. Inoltre, ogni dose da 0,5 ml contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG). Per indicazioni precise sui componenti v. [l'informazione professionale](#) (disponibile in tedesco).

### 10.3.3 Preparazione del vaccino

Per lo stoccaggio e la preparazione del vaccino vanno osservate le informazioni professionali ([link](#)).

## 10.3.4 Immunogenicità

### 10.3.4.1 Adulti

Spikevax® (mRNA-1273) è stato esaminato a partire dalla primavera 2020 nell'ambito di due studi clinici di fase I e II. Nel quadro di uno studio aperto di fase I finalizzato alla determinazione del dosaggio (NCT04283461) sono state esaminate l'immunogenicità e la sicurezza di 2 dosi (i.m.; a 28 giorni di distanza) somministrate in dosaggi diversi a 120 adulti sani appartenenti a 3 fasce di età (18-55, 56-70 e ≥ 71 anni). Nel quadro di un ulteriore studio di fase II della sicurezza e dell'immunogenicità controllato con placebo, finalizzato alla determinazione del dosaggio (NCT04405076) e realizzato su 600 adulti sani, il dosaggio è stato fissato a 100 µg per tutte le fasce di età.

**Immunogenicità umorale (Spikevax®):** i dati che emergono dai summenzionati studi ancora in corso evidenziano che la vaccinazione induce risposte anticorpali robuste neutralizzanti verso il SARS-CoV-2 e in grado di legarsi alla proteina S1 fino a un mese dopo la 2<sup>a</sup> dose. Un mese dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> dose, i titoli di neutralizzazione e le concentrazioni di anticorpi in grado di legarsi alla proteina S1 sono similmente elevati in tutte le 3 fasce di età [75–77]. Allo stato attuale, i GMT neutralizzanti in tutte le 3 fasce di età sono simili o più elevati rispetto ai GMT dei sieri di convalescenti, ossia delle persone guarite da un'infezione da SARS-CoV-2. Questa condizione perdura anche 3 mesi dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> dose. In tutte le fasce di età, la vaccinazione conferisce dunque un'immunogenicità almeno pari a quella di chi è guarito dall'infezione.

**Immunogenicità cellulo-mediata (Spikevax®):** lo studio di fase I ha fornito dati sull'immunità cellulo-mediata per tutte le fasce di età [75–77]. Questi dati indicano che, indipendentemente dall'età, il vaccino induce primariamente risposte specifiche agli antigeni nei linfociti T CD4+, e che queste risposte mostrano un profilo Th1 favorevole e una risposta Th2 minima. Le persone affette da immunodeficienza sono state escluse da questi studi.

### 10.3.4.2 Adolescenti (dai 12 ai 17 anni)

Agli adolescenti partecipanti di età dai 12 ai 17 anni è stata somministrata la stessa dose delle persone di 18 anni e più, a distanza di 28 giorni; non sono stati condotti studi finalizzati alla determinazione del dosaggio. Mediante studi sull'immunogenicità si è potuto dimostrare che la vaccinazione con Spikevax® in questa fascia di età induce un titolo elevato di anticorpi neutralizzanti. 28 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose, nei partecipanti appartenenti alla fascia di età 12-17 anni la vaccinazione ha indotto «Geometric least squares mean titers» (GLSM) di 1401,1, cosa che ha dimostrato la non inferiorità rispetto ai GLSM dei partecipanti di 18-25 anni (1301,3) [63]. Il rapporto GMT di 1,08 indica una risposta immunitaria almeno altrettanto elevata nei partecipanti di 12-17 anni rispetto ai partecipanti di 18-25 anni.

## 10.3.5 Efficacia negli studi clinici contro le varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020

### 10.3.5.1 Adulti

#### Efficacia contro i decorsi sintomatici della COVID-19 (Spikevax®)

L'efficacia di Spikevax® è stata sperimentata negli Stati Uniti nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III (NCT04470427) con 30 418 partecipanti. Il 25 % di questi ultimi apparteneva alla fascia di età > 65 anni e il 23 % a un gruppo a rischio di decorso grave della COVID-19 a causa delle comorbilità presentate [9].

A partire dal 14° giorno dopo la somministrazione della 2<sup>a</sup> dose, 11 delle 14 134 persone vaccinate con Spikevax® e 185 delle 14 073 cui è stato somministrato un placebo hanno sviluppato una malattia COVID-19 confermata. Ciò corrisponde a un'efficacia della vaccinazione del 94,1 % (95 % IC 89,3-96,8). L'efficacia nella fascia di età 18-65 anni, pari al 95,6 % (95 % IC 90,6-97,9) è stata leggermente superiore a quella nella fascia di età ≥ 65 anni, pari all'86,4 % (95 % IC 61,4-95,2).



**Tabella 3b: efficacia di Spikevax® contro la COVID-19 causata dalle varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel 2020 (studi di omologazione [9, 63])**

Partecipanti allo studio	Casi di malattia COVID-19* confermati in laboratorio, a partire dal 14° giorno dopo la 2 <sup>a</sup> dose e in un tempo di osservazione di circa 2 mesi (settembre – novembre 2020)		Efficacia del vaccino (V.E.; vaccine efficacy; %)  (95% IC)
	Gruppo vaccino (2 dosi di Spikevax®)	Gruppo placebo (soluzione NaCl)	
Adulti a partire dai 18 anni ( <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Tutti i partecipanti allo studio	<b>11</b> (di 14 134)	<b>185</b> (di 14 073)	<b>94,1</b> (89,3-96,8)
18-65 anni	<b>7</b> (di 10 551)	<b>156</b> (di 10 521)	<b>95,6</b> (90,6-97,9)
Tutti ≥ 65 anni	<b>4</b> (di 3 583)	<b>29</b> (di 3 552)	<b>86,4</b> (61,4-95,2)
Decorsi gravi **	<b>0</b> (di 14 134)	<b>30</b> (di 14 073)	<b>100</b>
Adulti a partire dai 18 anni ( <u>con</u> e <u>senza</u> infezione COVID-19 pregressa)			
Tutti i partecipanti allo studio ***	<b>12**</b> (di 15 181)	<b>187</b> (di 15 170)	<b>93,6</b> (88,6-96,5)
Adolescenti ( <u>senza</u> infezione da COVID-19 pregressa)			
Età 12-17 anni	<b>0</b> (di 2163)	<b>4</b> (di 1073)	<b>100</b> (28,9, NS)

\* Definizione di caso (secondo [9]): malattia COVID-19 sintomatica (almeno due sintomi sistemici o un sintomo respiratorio) con test RT-PCR positivo. \*\* Definizione di decorso grave: COVID-19 più presenza di almeno uno dei seguenti criteri: segni clinici di una malattia grave; insufficienza respiratoria; stato di shock; grave disfunzione renale, epatica o neurologica; ricovero in cure intense o decesso.

\*\*\* Full Analysis Set (FAS): 14 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose su tutti i partecipanti a prescindere da un'eventuale infezione COVID-19 pregressa. Poiché il numero di persone che avevano contratto precedentemente un'infezione da COVID-19 era molto contenuto, questi dati vanno interpretati con cautela.

Ulteriori analisi dimostrano un'efficacia altrettanto alta nelle persone incluse nello studio a causa di malattie croniche specifiche per la COVID-19 (ossia pneumopatie croniche o asma da moderata a grave, cardiopatie significative, obesità [indice di massa corporea  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>], diabete mellito, malattie epatiche o infezione da HIV controllata).

#### **Efficacia contro i decorsi gravi della COVID-19 (Spikevax®)**

Benché nello studio il numero di decorsi gravi sia stato esiguo, le analisi secondarie dell'efficacia evidenziano una grande utilità del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione dei decorsi gravi della malattia: nel gruppo di controllo sono stati accertati 30 casi di decorso grave, mentre sinora nel gruppo di intervento non è stato segnalato nessuno, cosa che corrisponde a un'efficacia calcolata del 100 %, cfr. tabella 3b.



### **10.3.5.2 Adolescenti di 12-17 anni (Spikevax®)**

Lo studio sull'efficacia comprendeva complessivamente 3236 partecipanti di età dai 12 ai 17 anni senza informazioni riguardo a un'infezione da SARS-CoV-2 pregressa. Di essi, 2163 hanno ricevuto Spikevax® e 1073 un placebo. A partire dal 14° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose, si sono registrati in totale 4 casi sintomatici confermati (secondo una definizione di caso più rigida, v. tabella 3b), tutti nel gruppo placebo. Ciò corrisponde a un'efficacia di Spikevax® del 100 % (95 % IC 28,9-NS) contro le forme sintomatiche di COVID-19 [63]. Impiegando la definizione di caso CDC (v. tabella 3a), sono state osservate in totale 8 infezioni sintomatiche confermate a partire dal 14° giorno dopo la somministrazione della 2ª dose, di cui 7 nel gruppo placebo. Ciò corrisponde a un'efficacia del 93,3 % (95 % IC 49,9-99,9) [63].

## **10.3.6 Effetti indesiderati della vaccinazione**

### **10.3.6.1 Adulti (Spikevax®)**

Gli EIV sono stati rilevati sulla base dei dati raccolti nel diario elettronico dello studio tra tutti i partecipanti durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1ª e la 2ª dose. Gli EIV osservati sono comparabili per intensità, probabilità e durata dei sintomi a quelli di altri vaccini (p. es. della vaccinazione contro l'influenza stagionale). Gli EIV sono stati normalmente di breve durata e perlopiù lievi [9].

**EIV locali:** gli EIV locali sono stati leggermente più intensi dopo la 2ª dose rispetto alla 1ª. L'83,7 % dei partecipanti ha lamentato dolore nel punto di inoculazione dopo la prima iniezione, l'88,6 % dopo la seconda iniezione. Il 6,1 % ha presentato gonfiore nel punto di inoculazione dopo la 1ª dose, il 12,2 % dopo la 2ª. Il 10,2 % ha presentato una linfoadenopatia dopo la 1ª dose, il 14,2 % dopo la 2ª. Meno del 10 % dei partecipanti ha riferito di un arrossamento nel punto di inoculazione.

Sono state occasionalmente osservate reazioni locali ritardate nel punto di inoculazione dopo la vaccinazione anti-COVID-19 (il cosiddetto «braccio COVID») che si risolvono spontaneamente. La seconda dose di vaccino può e deve essere somministrata.

**EIV sistemici:** rispetto alla 1ª dose, la 2ª ha provocato EIV sistemici in tutte le fasce di età esaminate con una frequenza leggermente superiore. Dopo la seconda iniezione, il 65,3 % dei partecipanti ha lamentato stanchezza, il 58,6 % mal di testa, il 58 % dolori muscolari, il 44,2 % brividi, il 15,5 % febbre e meno dell'1 % malessere e gonfiore dei linfonodi. Stanchezza e mal di testa sono sintomi menzionati molto di frequente (> 20 %) anche dal gruppo placebo.

### **EIV gravi (Spikevax®)**

Nel quadro degli studi non è stata osservata un'incidenza maggiore di EIV gravi nel confronto diretto con il gruppo placebo.

Sono stati riferiti casi isolati di paresi facciale transitoria entro 1 mese dalla vaccinazione. Sinora si suppone che non vi sia alcun nesso causale con quest'ultima, ma queste manifestazioni dovranno essere sorvegliate.

In seguito all'omologazione, in altri Paesi sono stati descritti casi isolati di anafilassi anche dopo la vaccinazione con Spikevax®. Pertanto si applicano le stesse misure precauzionali adottate per il vaccino a mRNA Comirnaty®.

Miocardite/pericardite: si veda quanto illustrato al capitolo 10.4.

### **10.3.6.2 Adolescenti di 12-17 anni (Spikevax®)**

I dati sulla sicurezza e la tollerabilità si basano su 3726 partecipanti di età compresa tra i 12 e i 17 anni che non hanno contratto un'infezione da SARS-CoV-2 nota [63]. 2486 di essi hanno ricevuto almeno 1 dose di Spikevax® e 1240 almeno 1 dose di placebo; il periodo mediano di osservazione dopo la 2ª dose è stato di 53 giorni. Sinora, nessuno dei partecipanti è stato monitorato per più di 6 mesi. Gli EIV sono stati rilevati sulla base dei dati raccolti nel diario elettronico dello studio tra tutti i partecipanti durante un periodo di 7 giorni ciascuno dopo la 1ª e la 2ª dose.



Nel gruppo dei vaccinati con Spikevax® si sono osservati più EIV locali e sistemici che nel gruppo placebo. Generalmente gli EIV sono stati da lievi a moderati e sono durati da 3 a 4 giorni. In termini di eventi osservati, i risultati in questa fascia di età sono stati paragonabili a quelli delle persone di 18-25 anni. A confronto con gli adulti, in generale le reazioni locali sono più frequenti negli individui più giovani che in quelli più anziani. Le reazioni sistemiche invece si sono manifestate con più frequenza nelle fasce di età più avanzate.

**EIV locali:** gli EIV locali non presentavano alcuna differenza sostanziale tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose. L'EIV locale più frequente è stato dolore nel punto di inoculazione (93 % dopo la 1<sup>a</sup> dose / 92 % dopo la 2<sup>a</sup> dose). Infine, si sono osservati altri EIV locali quali sensibilità alla pressione nell'area ascellare (23 % / 21 %), gonfiore (16 % / 21 %) e arrossamenti (13 % / 20 %) [63].

**EIV sistemici:** in generale, la 2<sup>a</sup> dose ha provocato più spesso EIV sistemici. Gli EIV sistemici più frequenti sono stati stanchezza (48 % dopo la 1<sup>a</sup> dose / 68 % dopo la 2<sup>a</sup> dose) e mal di testa (45 % / 70 %). Altri EIV sistemici sono stati dolori muscolari (27 % / 47 %), brividi (18 % / 43 %), nausea e vomito (11 % / 24 %) nonché febbre (3 % / 12 %). Anche nei vaccinati di 18-25 anni gli EIV sistemici più frequenti sono stati stanchezza e mal di testa.

Negli studi di omologazione non sono emerse differenze tra i due vaccini per quanto concerne la reatogenicità nella fascia di età 12-15/17 anni [62, 63].

Per rilevare **eventi indesiderati gravi**, i partecipanti sono stati tenuti sotto osservazione per almeno 28 giorni dopo la 2<sup>a</sup> dose (durata mediana 53 giorni). In questo periodo di tempo sono stati segnalati EIV gravi da 2 persone (< 0,1 %) a cui era stato somministrato Spikevax® e 1 persona (< 0,1 %) appartenente al gruppo placebo. Tutte le segnalazioni sono state valutate come non correlate al vaccino.

## 10.4 Insorgenza di miocarditi/pericarditi dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA

### Insorgenza di miocarditi/pericarditi dopo un'infezione da SARS-CoV-2

La miocardite è una patologia infiammatoria del cuore causata principalmente da virus. Anche l'infezione da SARS-CoV-2 può causare miocarditi [78, 79], ma l'esatta incidenza negli adolescenti e nei giovani adulti non è nota. Lo studio di Barda et al. [79] riporta un'incidenza di 11 casi / 100 000 persone in pazienti con più di 16 anni in seguito a un'infezione da SARS-CoV-2. Nello stesso studio si riferisce di un'incidenza dopo la vaccinazione (con Comirnaty®) di 3 casi /100 000 persone. Secondo questi dati pertanto una miocardite si verifica quattro volte più spesso dopo un'infezione da SARS-CoV-2 che dopo una vaccinazione [79]. Anche nello studio di Straus et al. i tassi di notifica di miocarditi dopo la vaccinazione sono inferiori a quelli osservati nelle persone infettate dal SARS-CoV-2 (Straus et al., preprint). In uno studio statunitense è stato osservato che il rischio di sviluppare una miocardite dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è sei volte più alto che dopo la vaccinazione con un vaccino a mRNA (Singer et al., preprint).

Un recente studio di osservazione (Patone et al., preprint) condotto nel Regno Unito fornisce indicazioni di un rischio di un'ospedalizzazione per miocardite dopo più dosi di un vaccino a mRNA analogo a quello dopo un'infezione da SARS-CoV-2 per gli uomini di età compresa tra i 13 e i 40 anni.

Dopo la 2<sup>a</sup> dose di vaccino Comirnaty®, il rapporto fra i tassi di incidenza (incidence rate ratio, IRR) di ospedalizzazione per miocardite è di 3,41 (IC 2,44-4,78), analogo a quello di 2,02 (IC 1,13-3,6) dopo un'infezione da SARS-CoV-2. A causa dell'esiguo numero di casi, l'IRR di 7,60 (IC 1,92-30,15) dopo la 3<sup>a</sup> dose di Comirnaty® non può ancora essere valutato in modo definitivo. Rispetto all'infezione, il rischio di ospedalizzazione per una miocardite dopo la 2<sup>a</sup> dose di vaccino Spikevax® è significativamente maggiore (IRR 16,52 (IC 9,10–30,00)).

In questo studio il rischio di miocardite per le persone di età > 40 anni è invece risultato significativamente maggiore dopo un'infezione piuttosto che dopo la 1<sup>a</sup>, la 2<sup>a</sup> o la 3<sup>a</sup> dose di vaccino Comirnaty®.



## **Insorgenza di miocarditi/pericarditi dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA**

Anche dopo una vaccinazione anti-COVID-19, in casi molto rari può verificarsi un'inflammatione del miocardio e talvolta anche del pericardio (pericardite). Al di fuori degli studi di omologazione, sono stati descritti casi molto rari di miocardite e pericardite dopo le vaccinazioni con vaccini a mRNA.

Lo 0,4 % degli EIV notificati a seguito di una vaccinazione con mRNA-1273 alla banca dati globale sulla sicurezza di Moderna è classificato come miocarditi successive a una vaccinazione ([Straus et al.](#)). Secondo un recente studio statunitense, la frequenza della miocardite dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA (Comirnaty® e Spikevax®) è leggermente più alta rispetto al periodo precedente alla vaccinazione [80]. In base al denominatore esaminato, l'incidenza è intorno a 0,5 / 100 000 seconde dosi somministrate (analisi CDC del 23.06.2021), 1-2 / 100 000 per le persone che hanno ricevuto almeno una dose ([80, 81], [Straus et al.](#), [RKI](#)) e 4 / 100 000 per le persone completamente vaccinate in Svizzera (calcoli basati sulle [notifiche di casi sospetti di Swissmedic](#), stato 24.11.2021).

Attualmente Swissmedic ritiene che ci possa essere un nesso causale tra i vaccini a mRNA e le miocarditi/pericarditi (secondo l'[aggiornamento delle notifiche dei casi sospetti di Swissmedic](#), stato 05.11.2021). In ragione delle miocarditi osservate in relazione alla vaccinazione anti-COVID-19, prima di somministrarne una con un vaccino a mRNA si raccomanda ai professionisti della salute di informare la persona interessata dei sintomi di allarme. In caso di improvviso dolore al petto, affanno o palpitazioni, si deve eseguire immediatamente un accertamento medico. La miocardite può essere diagnosticata tramite ECG, diagnostica per immagini (ecocardiografia o MRI) e appositi test di laboratorio.

### **Decorso clinico di miocarditi/pericarditi dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA**

Il decorso di una miocardite a seguito di una vaccinazione solitamente è lieve, anche per i giovani adulti. I sintomi della miocardite insorgono più spesso dopo la 2<sup>a</sup> vaccinazione (in 4 casi su 5) ed entro 14 giorni, solitamente il 4<sup>o</sup> giorno (COVID-19 VaST Technical Report May 17, 2021 | CDC; [VAERS-Report del 2.11.2021](#); [Straus et al.](#)). In caso di ricovero, è stato possibile dimettere i pazienti entro 1-3 giorni. Non si sono registrati decessi ([81, 82], [VAERS-Report del 2.11.2021](#)). Le pericarditi descritte nello studio di Diaz et al. sono sopraggiunte in media entro 20 giorni dalla vaccinazione e in 2 casi su 3 dopo la 2<sup>a</sup> vaccinazione, con maggiore frequenza nelle persone più anziane e con un decorso autolimitante [80]. Anche uno studio svolto in Francia conferma il decorso clinico benigno della miocardite contratta a seguito di una vaccinazione ([EPI-PHARE](#)). Nello studio di Mevorach et al. il 95 % dei casi (N = 136) è stato classificato come lieve, tuttavia è stato registrato anche un decesso [83]. Anche in Germania si è verificato un decesso presumibilmente riconducibile alla vaccinazione ([RKI](#)).

### **Miocarditi/pericarditi dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA in persone al di sotto dei 30 anni**

Lo studio di EPI-PHARE eseguito in Francia evidenzia un rischio leggermente aumentato di contrarre, molto raramente, miocarditi e pericarditi nei 7 giorni successivi alla vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA (Comirnaty® e Spikevax®) nelle persone di età compresa tra i 12 e i 50 anni, in particolare nei più giovani appartenenti alla fascia di età 12-29 anni ([EPI-PHARE](#)). Le miocarditi a seguito di una vaccinazione sono state segnalate specialmente nei giovani uomini al di sotto dei 30 anni; con 6 casi / 100 000 seconde dosi somministrate, negli Stati Uniti gli adolescenti maschi di 12-17 anni presentano il più alto tasso di notifiche di miocarditi ([analisi CDC](#)). Anche lo studio di Mevorach et al. ha dimostrato un'incidenza aumentata di miocarditi (SIR 13,6 per 16-19 anni; SIR 8,5 per 20-21 anni e SIR 7,0 per 25-29 anni) dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA (Comirnaty®), in particolare dopo la seconda dose nei giovani uomini [83]. Anche nello studio di Straus et al. il tasso di miocarditi (7,4 casi / 100 000 persone) tra gli uomini di 18-24 anni è stato 3,5 volte più elevato di quanto atteso ([Straus et al.](#)). Anche altri dati, come per esempio quelli della FDA statunitense, confermano un rischio aumentato di miocarditi dopo una vaccinazione anti-COVID-19 (con Comirnaty® e Spikevax®) nei giovani uomini ([rapporto CDC VAERS del 30.08.2021](#), [presentazione FDA del 14.10.21](#); [RKI](#)).

Tutti i dati nazionali e internazionali mostrano che la miocardite, anche nelle persone al di sotto dei 30 anni con il più alto rischio, è un EIV molto raro; per i giovani uomini i dati attualmente disponibili per



stabilire se un rischio di miocardite dopo una vaccinazione sequenziale con Comirnaty® sia minore o uguale in confronto all'infezione sono discordanti. Probabilmente il rischio è invece maggiore dopo la 2<sup>a</sup> vaccinazione con Spikevax®. Nel recente studio di osservazione condotto nel Regno Unito ([Patone et al., preprint](#)) non è ancora possibile fare affermazioni in merito per gli adolescenti di 13-17 anni. I benefici della vaccinazione anti-COVID-19 superano nettamente i potenziali rischi nelle persone al di sotto dei 30 anni. Nel giugno 2021, il comitato consultivo del CDC (*CDC advisory board, Advisory Committee on Immunization Practices ACIP*) ha valutato i dati su Comirnaty® per la fascia di età 12-17 anni con il risultato che la protezione individuale e i benefici per la società superano il rischio di miocardite e quindi la vaccinazione è raccomandata per questa fascia di età ([84], 09.06.2021). Successivamente questi dati sono stati confermati dalle analisi CDC ([analisi CDC del 23.06.2021](#) e dal [rapporto VAERS del 06.08.2021](#)), ma continuano a essere oggetto di un'attenta osservazione. L'impiego di vaccini a mRNA per l'immunizzazione di base delle fasce di età più giovani è omologato da Swissmedic senza limitazioni.

### **Incidenza di miocarditi/pericarditi dopo la somministrazione di Comirnaty® o Spikevax® in persone al di sotto dei 30 anni**

Le recenti analisi delle notifiche in Germania dimostrano che nelle persone al di sotto dei 30 anni sono state osservate pericarditi e miocarditi più frequentemente dopo la vaccinazione con Spikevax® (~6 casi / 100 000 dosi di vaccino nella fascia di età 12-17 anni e ~7,5 casi / 100 000 dosi di vaccino nella fascia di età 18-29 anni) che dopo la vaccinazione con Comirnaty® (~3 casi / 100 000 dosi di vaccino nella fascia di età 12-17 anni e ~3 casi / 100 000 dosi di vaccino nella fascia di età 18-29 anni). Complessivamente, tra i giovani uomini di 18-29 anni si sono registrate 90 miocarditi con Spikevax® e 191 con Comirnaty® entro i 21 giorni dalla vaccinazione. Rispetto a questo dato, il numero di casi atteso sulla base dell'incidenza di fondo rilevata per il 2020 e delle dosi di vaccino somministrate (il 10 % in questa fascia di età è stato vaccinato con Spikevax® e il 90 % con Comirnaty®) sarebbe stato di 20,3 casi per Spikevax® (Standardized Morbidity Rate [SMR] 4,44) e di 111,8 casi per Comirnaty® (SMR 1,7). Nella fascia di età delle giovani donne di 18-29 anni si sono registrate 21 miocarditi con Spikevax® e 29 con Comirnaty® entro i 21 giorni dalla vaccinazione, a fronte di un valore atteso di 9,3 per Spikevax® (SMR 2,26) e 52,3 per Comirnaty® (SMR 0,55). Per il 2020, l'incidenza di fondo per la miocardite in persone di 18-29 anni è stimata in 38 casi / 100 000 persone per gli uomini e 17 casi / 100 000 persone per le donne. Per le persone a partire dai 30 anni non è stato documentato alcun rischio aumentato di miocardite e pericardite a seguito di una vaccinazione con Comirnaty® e Spikevax® ([RKI](#)). Le cifre dagli Stati Uniti confermano questi dati e anche che con Spikevax® il rischio è all'incirca doppio che con Comirnaty® ([CDC, rapporto VAERS del 21.10.2021](#)). In Francia, i dati di farmacovigilanza hanno recentemente mostrato un tasso più elevato di miocarditi sia negli uomini che nelle donne di 18-29 anni dopo la 2<sup>a</sup> vaccinazione con Spikevax® (13,2 casi in più per gli uomini risp. 3,7 casi per le donne / 100.000 dosi di vaccino) rispetto a Comirnaty® (2,7 casi in più per gli uomini risp. 0,4 casi per le donne / 100 000 dosi di vaccino) ([EPI-PHARE](#)). Attualmente, alcuni Paesi scandinavi hanno sospeso le vaccinazioni con Spikevax® per le persone al di sotto dei 30 anni (Svezia, Finlandia) o al di sotto dei 18 anni (Danimarca) sulla base di analisi di notifiche non pubblicate condotte in questi Stati. ([Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – Aggiornamento \(swissmedic.ch\)](#) del 05.11.2021). È in corso una valutazione di questi effetti indesiderati a livello europeo.

### **Raccomandazioni di vaccinazione per le persone al di sotto dei 30 anni**

Sulla base di questi dati, l'UFSP e la CFV **continuano a raccomandare l'immunizzazione di base alle persone al di sotto dei 30 anni con vaccini a mRNA, ma in via preferenziale con Comirnaty®**. Lo schema di vaccinazione per i vaccini a mRNA per l'immunizzazione di base deve essere completato come descritto al capitolo 2.1 con un totale di due dosi dello stesso vaccino a mRNA a distanza di almeno 4 settimane. Alle persone di età inferiore ai 30 anni che sono state vaccinate con una dose di Spikevax® si raccomanda di completare la serie di vaccinazioni preferibilmente con una dose di Comirnaty® con un intervallo minimo di 28 giorni tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19.



Questa valutazione è coerente con quella di altri Paesi europei che hanno pubblicato raccomandazioni simili fondate su basi di dati aggiornate (Germania, Francia, Danimarca, Finlandia, Svezia). I dati nazionali e internazionali e i tassi di notifica continueranno a essere tenuti sotto costante osservazione e permetteranno di adeguare la raccomandazione qualora la base di dati dovesse cambiare.

### **Insorgenza di miocarditi/pericarditi nei bambini di età 5-11 anni**

I dati internazionali mostrano che l'incidenza di fondo della miocardite in fase pre-pandemica era generalmente più bassa nella fascia di età 5-11 anni rispetto alla fascia di età 12-16 anni e a quella dei giovani adulti più grandi (presentazione CDC di M. Oster). Dopo un'infezione da SARS-CoV-2 si osservano due tipi di miocardite. La miocardite associata alla COVID-19 è stata osservata nello 0,02-0,08 % dei casi pediatrici notificati negli Stati Uniti. Le miocarditi associate alla PIMS si sono invece manifestate nell'89 % dei casi pediatrici di PIMS (presentazione [CDC](#) di M. Oster). Nella PIMS i sintomi principali sono cardiaci (80 % dei casi, [Feldstein](#) et al.). Nei bambini dai 5 ai 9 anni è stata osservata una miocardite nel 16 % dei casi di PIMS verificatisi in questa fascia di età, tuttavia nelle fasce di età più elevate la percentuale è più alta ([Belay](#) et al.).

Non è ancora noto quanto frequentemente si verifichi una miocardite dopo la vaccinazione con un vaccino a mRNA, anche rispetto alla miocardite causata dal SARS-CoV-2, nei bambini di 5-11 anni. I primi dati dagli Stati Uniti indicano che nei bambini di 5-11 anni le miocarditi parrebbero rare: dopo la somministrazione di circa 8 milioni di dosi di Comirnaty® sono pervenute 11 notifiche VAERS verificate ([rapporto VAERS](#) del 31.12.21) e in un sistema attivo per la sorveglianza della sicurezza dei vaccini nel periodo da 1 a 21 giorni risp. da 1 a 42 giorni dopo la somministrazione di 333 000 dosi di vaccino a bambini della stessa età non sono stati osservati rapporti su casi di miocardite confermati da medici ([CDC Vaccine Safety Team](#), 13.12.21). Per quanto riguarda il tempo di incubazione fino alla comparsa dei sintomi e il decorso clinico lieve, questi 11 casi sembrano coincidere con i rapporti sulla miocardite dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA negli adolescenti [85].

## **10.5 Raccomandazione di vaccinazione per le persone che dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica**

### **10.5.1 Reazione allergica confermata da uno specialista (anafilassi) dopo la 1<sup>a</sup> o la 2<sup>a</sup> dose di vaccino**

Se dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA si è verificata un'anafilassi, vale a dire una reazione allergica generale, l'ulteriore somministrazione dello stesso vaccino a mRNA è temporaneamente controindicata (cfr. cap. 3.2.1 e allegato 2) e necessita di un accertamento preliminare e della conferma di uno specialista in allergologia e immunologia clinica.

Nelle persone a partire dai 18 anni che dopo la prima o la seconda dose di un vaccino a mRNA (Comirnaty® o Spikevax®) hanno presentato una reazione allergica a un suo componente confermata da uno specialista, la serie di vaccinazioni può essere completata, d'intesa con uno specialista in allergologia e immunologia clinica, con un vaccino anti-COVID-19 non a mRNA, cioè in Svizzera attualmente con una dose di COVID-19 Vaccine Janssen® o di Nuvaxovid® (Novavax) (intervallo minimo di 28 giorni tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19 o [4 mesi dopo il completamento dell'immunizzazione di base](#)).

Si raccomanda di effettuare una ponderazione individuale del rapporto rischi-benefici, tenendo presente che non sono disponibili dati sull'efficacia e la sicurezza [dopo una serie di vaccinazioni per l'immunizzazione di base con vaccini anti-COVID-19 diversi \(eterologhi\)](#) e sono disponibili soltanto [pochi dati sull'immunogenicità e la sicurezza dopo una vaccinazione di richiamo eterologa con Nuvaxovid®](#)



[86] e che detti schemi di vaccinazione eterologa non rientrano nell'omologazione (off-label). Una vaccinazione di richiamo eterologa con COVID-19 Vaccine Janssen® è ammessa (cfr. il supplemento sulla vaccinazione di richiamo).

Per le persone che hanno già ricevuto la prima dose eterologa di COVID-19 Vaccine Janssen® occorre decidere caso per caso se per la vaccinazione di richiamo è possibile somministrare una 2ª dose di COVID-19 Vaccine Janssen® dopo almeno 2 mesi oppure un vaccino a mRNA dopo almeno 4 mesi.

### 10.5.2 Grave reazione sistemica di natura non allergica confermata da uno specialista dopo la 1ª o la 2ª dose di vaccino

*Insorgenza di una miocardite o pericardite dopo la somministrazione della 1ª o della 2ª dose, ma prima della somministrazione della 2ª o 3ª dose di una serie di vaccini a mRNA anti-COVID-19.*

La miocardite e la pericardite sono reazioni al vaccino non allergiche, ossia non dovute a un'allergia a un componente del vaccino. Non è chiaro se le persone che dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA hanno sviluppato una miocardite o una pericardite presentino un rischio più elevato di altri effetti indesiderati per il cuore dopo una 2ª o 3ª dose. Fintanto che non saranno disponibili dati aggiuntivi sulla sicurezza, alle persone che dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA anti-COVID-19 hanno sviluppato una miocardite o una pericardite, gli esperti raccomandano di rimandare la 2ª o 3ª dose (CDC). Poiché presumibilmente la miocardite è causata dalle strutture della proteina Spike del SARS-CoV-2 (infatti può insorgere anche a seguito di un'infezione da SARS-CoV-2) non esiste alcun motivo di ritenere che dopo la somministrazione della 2ª o della 3ª dose di un vaccino anti-COVID-19 a vettore adenovirale o di un vaccino proteico ricombinato adiuvato vi siano rischi di effetti indesiderati per il cuore.

La somministrazione della 2ª o 3ª dose di una serie di vaccini a mRNA anti-COVID-19 (o di un altro vaccino anti-COVID-19) può essere presa in considerazione in determinate circostanze, come in quelle riportate di seguito (CDC):

- rischio personale di contrarre un'infezione grave e acuta da SARS-CoV-2 (p. es. età, patologie di base);
- elevato rischio di esposizione al SARS-CoV-2 (situazione epidemiologica) e rischio personale di infezione.

Attualmente non sono ancora disponibili ulteriori dati sul rischio di una nuova miocardite o pericardite successiva all'insorgenza di una di queste patologie dopo la prima o la seconda dose di un vaccino a mRNA anti-COVID-19, né riguardo alle conseguenze a lungo termine di una miocardite o pericardite comparsa in seguito alla somministrazione di un vaccino a mRNA.

## 11. Documentazione e notifica degli effetti indesiderati della vaccinazione

Prima di ottenere l'omologazione da Swissmedic, i vaccini devono superare complesse fasi di sperimentazione su diverse migliaia di volontari. Questo processo di omologazione garantisce che siano efficaci, di qualità elevata e sicuri. Nonostante questa accuratezza, gli EIV molto rari non possono essere verificati con certezza prima dell'omologazione. Perciò, la sicurezza dei vaccini viene continuamente sorvegliata anche dopo la loro introduzione. Questa regola vale allo stesso modo per i vaccini anti-COVID-19 come per altri medicinali omologati di recente. La peculiarità della situazione attuale risiede nel fatto che nell'ambito della campagna di vaccinazione anti-COVID-19 i nuovi vaccini saranno somministrati in brevissimo tempo a moltissime persone. Tra queste vi sono anche persone affette da patologie di base, nelle quali l'effetto del vaccino e la comparsa di EIV dovranno essere seguiti attentamente.

Per questo motivo è importante che, prima di somministrare la 2ª dose, tutto il personale medico specializzato coinvolto e incaricato di vaccinare indaghi attivamente e registri la tollerabilità delle vaccinazioni, per poter identificare rapidamente eventuali problemi di sicurezza e adottare le opportune misure.



Il personale medico specializzato è tenuto a notificare a Swissmedic gli EIV osservati o i casi sospetti di EIV dovuti ai vaccini anti-COVID-19. Questa regola vale per gli effetti indesiderati gravi o non ancora conosciuti che soggiacciono anche a un obbligo legale di notifica in virtù dell'articolo 59 LATer.

Le notifiche possono essere effettuate online con il tool EIViS (Sistema di vigilanza elettronico). Dopo la registrazione iniziale, che deve essere effettuata una volta sola, è possibile trasmettere in modo semplice per via elettronica non solo i dati richiesti, ma anche documenti complementari, p. es. rapporti di laboratorio o di dimissione dall'ospedale.

EIViS garantisce la trasmissione sicura di dati sensibili e consente a Swissmedic e ai centri regionali di farmacovigilanza una valutazione in tempo reale. Swissmedic raccomanda a tutto il personale medico specializzato di registrarsi su EIViS tempestivamente: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/services/egov-services/elvis.html>.

Per le questioni giuridiche e di responsabilità civile in caso di danni dovuti alle vaccinazioni si rimanda al capitolo 11 della strategia di vaccinazione. Informazioni sulla presentazione di richieste di indennizzo e riparazione morale per danni dovuti alle vaccinazioni sono disponibili al seguente link: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-im-bereich-infektionskrankheiten/genugtuung-bei-impfschaeden.html>.

## 12. Accettazione della vaccinazione

L'accettazione della vaccinazione dipende da numerosissimi fattori (percezione del rischio individuale, benefici attesi dalla vaccinazione, timore degli effetti collaterali ecc.) e muta anche nel corso del tempo, quando le vaccinazioni vengono eseguite e la diffusione del virus si riduce sempre più.

Perciò, in questo contesto pandemico non ha senso procedere ora a un'analisi approfondita dell'accettazione della vaccinazione, che sarà costantemente monitorata mediante la registrazione del numero di vaccinazioni eseguite giornalmente nei vari Cantoni e sui gruppi prioritari.

## 13. Volontarietà della vaccinazione

Anche nel caso della vaccinazione anti-COVID-19, la Confederazione punta sull'informazione e sulla sensibilizzazione. La popolazione svizzera deve essere informata in modo comprensibile e trasparente. Chiunque deve essere in grado di prendere una decisione personale in merito alla vaccinazione dopo essere stato adeguatamente informato.

In linea di principio, il sistema giuridico svizzero esclude un obbligo generale di vaccinazione per tutta la popolazione. La legge sulle epidemie stabilisce unicamente che, se sono adempiute alcune condizioni restrittive, la Confederazione e i Cantoni possono dichiarare obbligatorie le vaccinazioni di gruppi di popolazione a rischio e di determinate persone («vaccinazione obbligatoria» o «obbligo di vaccinazione»), ma nessuno può essere costretto a farsi vaccinare (nessuna «vaccinazione forzata»). La Confederazione non prevede alcun obbligo di vaccinazione contro la COVID-19.

## 14. Assunzione dei costi

Durante l'epidemia, i costi della vaccinazione anti-COVID-19 sono assunti dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. I costi non coperti dall'assicurazione malattie sono finanziati da Confederazione e Cantoni. La vaccinazione è dunque gratuita per la popolazione.

<https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html>

## 15. Accesso alla vaccinazione

La vaccinazione anti-COVID-19 è organizzata e attuata congiuntamente dalla Confederazione e dai Cantoni come campagna di vaccinazione straordinaria. L'esecuzione è di competenza dei Cantoni (cfr.



allegato 1), i quali definiscono i canali attraverso i quali offrire la vaccinazione alla popolazione. A differenza di quanto avviene nel caso delle vaccinazioni di routine, oltre agli studi medici e agli ospedali si ricorre anche a centri di vaccinazione istituiti appositamente per questa campagna straordinaria o a team mobili di vaccinazione che operano per esempio nelle case di cura. I Cantoni informeranno in merito ai servizi di vaccinazione da essi organizzati.

A causa della limitata disponibilità di vaccini all'inizio della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, l'UFSP ha previsto nella propria strategia di vaccinazione un ordine di priorità che determina le persone da vaccinare per prime perché presentano un rischio accresciuto di decorso grave o contagio. Prima di eseguire una vaccinazione pertanto occorre verificare se la persona da vaccinare fa parte di uno dei gruppi a rischio prioritari e se questo gruppo è già stato invitato a sottoporsi alla vaccinazione.

Per le PPR da vaccinare per prime vale quanto segue:

- le persone alle quali viene raccomandata la vaccinazione a causa dell'età ( $\geq 65$  anni, all'inizio della campagna  $\geq 75$  anni) non hanno bisogno di una valutazione o conferma preliminare del medico per poter prendere appuntamento per una vaccinazione nel luogo indicato dal Cantone (p. es. un centro di vaccinazione);
- devono essere vaccinate prioritariamente anche le persone a partire dai 16 anni che, indipendentemente dall'età, rientrano nella categoria delle PPR a causa di una determinata malattia cronica (comorbilità). In particolare, se rientrano nella categoria delle persone affette da malattie croniche ad altissimo rischio (cfr. tabella 2), dovrebbero essere invitate a vaccinarsi e annunciate per la vaccinazione dal medico curante o dallo specialista;
- infine, anche le altre persone particolarmente a rischio a causa di una malattia cronica devono discutere l'indicazione per la vaccinazione specifica per il loro caso e confermarla al servizio di vaccinazione d'intesa con i medici curanti.



## **Allegato 1: attuazione nei Cantoni**

L'attuazione delle raccomandazioni di vaccinazione anti-COVID-19 compete ai Cantoni.

I fabbricanti sono responsabili della fornitura dei vaccini, del materiale per le iniezioni (siringhe, aghi, cannule ed eventualmente cloruro di sodio per la ricostituzione del vaccino) e del materiale medico accessorio (disinfettanti, cerotti per iniezioni, tamponi imbevuti di alcol, tamponi in cellulosa) ai magazzini della Farmacia dell'esercito, luogo di deposito principale. La Base logistica dell'esercito provvederà quindi a rifornire i Cantoni.

I quantitativi forniti sono contingentati in base alla popolazione residente, alle raccomandazioni dell'UFSP e della CFV, ai vaccini disponibili e ai relativi quantitativi. Dopo la consegna, i Cantoni sono responsabili dello stoccaggio, della distribuzione e della vaccinazione della popolazione (compresa la preparazione delle dosi di vaccino «pronte per l'uso»). Nel pianificare la distribuzione e gli altri processi occorre tenere imperativamente conto delle condizioni di stoccaggio specifiche di ogni singolo tipo di vaccino. I dati per la vaccinazione di ogni paziente vengono registrati in un tool informatico adeguato sviluppato dalla Confederazione.

Ogni Cantone è tenuto a elaborare un proprio piano di vaccinazione (incl. competenze, mezzi di comunicazione, piano di distribuzione, piano di stoccaggio, pianificazione della somministrazione della 2<sup>a</sup> dose ecc.), che designi gli attori competenti per la vaccinazione. Ogni Cantone adotta inoltre i provvedimenti necessari per permettere la vaccinazione secondo le possibilità di attuazione esistenti (p. es. centri di vaccinazione, team mobili per le case di cura ecc.). Le strategie di vaccinazione dei singoli Cantoni devono essere pubblicate nei siti web cantonali sul coronavirus.



## Allegato 2: raccomandazione per la vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 dei pazienti con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)

La seguente sintesi si basa sulla raccomandazione della Società svizzera di allergologia e immunologia. La raccomandazione considera i vaccini a mRNA Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) e Spikevax® (Moderna) nonché i vaccini vettoriali COVID-19 Vaccine Janssen® e Vaxzevria® (AstraZeneca) e il vaccino a subunità adiuvato Nuvaxovid® (Novavax).

Anamnesi delle allergie	Procedura
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimenti</li> <li>Aeroallergeni e allergeni inalatori</li> <li>Veleno di insetti/imenotteri</li> <li>Medicamenti a somministrazione orale, rettale o parenterale, se identificati</li> <li>Medicamenti non testati con reazioni esclusivamente cutanee</li> <li>Anamnesi familiare positiva alle allergie</li> <li>Immunoterapia in corso con allergeni<sup>1)</sup> (desensibilizzazione, SCIT, SLIT)</li> <li>Esantema nel punto di inoculazione («braccio COVID») dopo la 1<sup>a</sup> dose</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata.</p> <p>15 minuti di osservazione dopo la 1<sup>a</sup> dose.</p> <p>Se la 1<sup>a</sup> dose è stata tollerata, 5 minuti di osservazione dopo la 2<sup>a</sup> dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grave anafilassi (grado III/IV) con cause scatenanti incerte o non ancora accertate</li> <li>Anafilassi idiopatica</li> </ul>	<p>D'intesa con un medico specialista in allergologia e immunologia clinica:</p> <p>se è possibile vaccinare, 30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione o a seconda della raccomandazione dello specialista.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocitosi (cutanea o sistemica)</li> <li>Triptasi sierica basale elevata già nota</li> <li>Orticaria cronica o sindrome da attivazione dei mastociti</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pretrattamento a base di antistaminico H1 (1 compressa 60 minuti prima della vaccinazione)</li> <li>30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reazione generale/anafilassi a componenti del vaccino</li> <li>Sensibilità immediata nota o sospetta al glicole polietilenico (PEG, macrogol: Comirnaty®, Spikevax®), alla trometamina (trometamolo, TRIS: Spikevax® e formulazione pediatrica di Comirnaty®) o al polisorbato 80 (E 433)<sup>2)</sup> (COVID-19 Vaccine Janssen®, Vaxzevria®, Nuvaxovid®), nonché alle saponine (Nuvaxovid®) o adiuvante Matrix-M (Nuvaxovid®)</li> <li>Anafilassi dopo la 1<sup>a</sup> dose di vaccino</li> </ul>	<p>Controindicazione relativa o assoluta alla vaccinazione.</p> <p>Accertamento da parte di un medico specialista in allergologia e immunologia clinica.</p>

<sup>1)</sup> Per escludere la comparsa simultanea di effetti indesiderati dell'immunoterapia con allergeni sottocutanea e della vaccinazione anti-COVID-19, si consiglia di non eseguire le due iniezioni lo stesso giorno.

<sup>2)</sup> Se in precedenza i vaccini Revaxis® (dT-IPV) o FluarixTetra® (vaccino contro l'influenza) sono stati ben tollerati, si può presupporre una buona tollerabilità del polisorbato 80. I vaccini Boostrix® (dTpa), Boostrix Polio® (dTpa-IPV) e Influvac Tetra® (influenza) invece contengono solo tracce di polisorbato 80. VaxigripTetra® (influenza) infine non contiene polisorbato 80.

**Usuali misure precauzionali** in caso di reazione allergica: personale sanitario formato con accesso diretto a un kit di pronto soccorso, adrenalina compresa (p. es. autoiniettore) e almeno 15 minuti di



osservazione sul posto. Se la 1<sup>a</sup> dose è stata tollerata, dopo la 2<sup>a</sup> dose sono sufficienti 5 minuti di osservazione.

Se l'immunizzazione di base con un vaccino a mRNA è stata ben tollerata, dopo la vaccinazione di richiamo con un vaccino a mRNA sono sufficienti 5 minuti di osservazione.



## **Allegato 3: raccomandazione per l'immunizzazione di base con vaccini anti-COVID-19 diversi**

Fintantoché saranno disponibili solo pochi dati scientifici per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di uno schema di vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 diversi, questo tipo di vaccinazione non sarà raccomandato per l'immunizzazione di base contro la COVID-19<sup>6</sup>. Fanno eccezione le persone al di sotto dei 30 anni che hanno ricevuto una dose di Spikevax®; cfr. capitolo 10.4. Per l'immunizzazione di base a seguito di un'infezione da SARS-CoV-2 confermata (cfr. cap. 2.1.2), indipendentemente dal vaccino anti-COVID-19 impiegato, si raccomanda una sola dose di vaccino (risp. 2 per le persone affette da immunodeficienza grave).

### **Vaccinazione con vaccini a mRNA diversi**

Lo schema di vaccinazione per i vaccini a mRNA per l'immunizzazione di base deve essere completato come descritto al capitolo 2.1 con un totale di 2 (risp. 3) dosi dello stesso vaccino a mRNA a distanza di almeno 4 settimane. Le persone la cui serie di vaccinazioni è stata completata con un altro vaccino anti-COVID-19 a mRNA omologato in Svizzera sono considerate completamente vaccinate se tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino è stato rispettato un intervallo minimo di 28 giorni. La somministrazione di una 3<sup>a</sup> dose non è necessaria. Questa raccomandazione si applica anche alle persone affette da immunodeficienza grave a cui per l'immunizzazione di base eventualmente sia stata somministrata una 3<sup>a</sup> dose di un altro vaccino anti-COVID-19 a mRNA omologato in Svizzera.

### **Vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen® dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA**

Per le persone a partire dai 18 anni per cui è controindicata una 2<sup>a</sup> dose di vaccino a mRNA (a causa di una reazione allergica a un componente del vaccino confermata da uno specialista dopo la 1<sup>a</sup> dose di Comirnaty® o Spikevax®) è possibile completare la serie di vaccinazioni off-label, d'intesa con un medico specialista in allergologia e immunologia clinica e secondo la ponderazione individuale del rapporto rischi-benefici, con una dose di COVID-19 Vaccine Janssen® mantenendo un intervallo minimo di 28 giorni tra la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19 (cfr. cap. 10.5.1). Per le persone che hanno ricevuto prima una dose di vaccino a mRNA e poi una dose di COVID-19 Vaccine Janssen® esistono pochi dati sulla sicurezza e l'immunogenicità (Atmar et al). Per queste persone occorre decidere caso per caso se per la vaccinazione di richiamo è possibile somministrare una 2<sup>a</sup> dose di Janssen® dopo almeno 2 mesi oppure un vaccino a mRNA dopo almeno 4 mesi.

### **Vaccinazione con Nuvaxovid® (di Novavax) dopo la somministrazione di un vaccino a mRNA**

Nelle persone a partire dai 18 anni per le quali un'ulteriore dose di vaccino a mRNA è controindicata (reazione allergica confermata da uno specialista ai componenti del vaccino dopo la 1<sup>a</sup> dose di Comirnaty® o Spikevax®) la serie di vaccinazioni può essere completata off-label, d'intesa con uno specialista in allergologia e immunologia clinica e secondo la ponderazione rischi-benefici individuale, con una dose di Nuvaxovid® rispettando un intervallo minimo di 28 giorni dalla 1<sup>a</sup> dose di vaccino anti-COVID-19 (cfr. cap. 10.5.1). Occorre tuttavia tenere presente che non sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'efficacia per le persone vaccinate prima con una dose di un vaccino a mRNA e poi con una dose di Nuvaxovid®.

### **Raccomandazione di vaccinazione per persone di età ≥ 16 anni vaccinate con vaccini reperibili all'estero che non sono stati omologati in Svizzera**

Esistono pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia di 1 o 2 dosi aggiuntive di vaccini a mRNA per integrare l'immunizzazione di base in persone vaccinate con vaccini anti-COVID-19 reperibili all'estero e non omologati in Svizzera. Alle persone di età ≥ 16 anni che si trovano in questa situazione pertanto si

---

<sup>6</sup> Schemi di vaccinazione divergenti da quanto suesposto costituiscono un uso off-label (cfr. <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/allgemeine-empfehlungen/impfempfehlungen-off-label-use.pdf.download.pdf/impfempfehlungen-off-label-use-de.pdf>).



raccomanda di integrare l'immunizzazione di base con 1 (risp. 2) dosi di un vaccino a mRNA (Comirnaty® o Spikevax®) con un intervallo minimo di 28 giorni dall'ultima dose, ciò in base ai dati disponibili sull'efficacia per ogni vaccino anti-COVID-19 e al numero di dosi già ricevute (cfr. [Tabella riassuntiva dei vaccini anti-COVID-19 non omologati in Svizzera](#)):

*Per i vaccini con dati di fase III* in linea di principio si raccomanda quanto segue:

- vaccinazione incompleta (1 su 2 dosi di vaccino): 1 dose di un vaccino a mRNA;
- vaccinazione completa (2 su 2) o 2/3: 0-1 dose di un vaccino a mRNA in base all'efficacia; in caso siano state somministrate 3 dosi su 3 (3/3): nessuna vaccinazione ulteriore.

*Per i vaccini senza dati di fase III disponibili/pubblicati* in linea di principio si raccomanda quanto segue:

- vaccinazione incompleta (1/2): 2 dosi di un vaccino a mRNA;
- vaccinazione completa (2/2) o 2/3: 1 dose di un vaccino a mRNA; in caso di vaccinazione (3/3): nessuna dose ulteriore.

Questa raccomandazione si applica anche alle persone che all'estero hanno ricevuto l'immunizzazione di base con vaccini anti-COVID-19 diversi (*schema di vaccinazione eterologo*). La panoramica e la raccomandazione per l'immunizzazione di base con vaccini anti-COVID-19 diversi sono costantemente aggiornate alla luce dei dati, delle conoscenze scientifiche e delle raccomandazioni di vaccinazione più recenti.

A tutte le persone di età  $\geq 16$  anni che hanno ricevuto l'immunizzazione di base mediante un vaccino non omologato in Svizzera si raccomanda *una vaccinazione di richiamo* (cfr. capitolo 3.3 del supplemento «Raccomandazione di vaccinazione di richiamo anti-COVID-19 con vaccino a mRNA»). La vaccinazione di richiamo deve avvenire al più presto 4 mesi dopo l'ultima dose di vaccino anti-COVID-19.



## **Allegato 4: sintesi delle caratteristiche dei vaccini a mRNA (efficacia, durata della protezione, effetti sulla trasmissione del virus) (in fase di rielaborazione)**

Il presente allegato attualmente è in fase di rielaborazione.

Cfr. il supplemento sulla vaccinazione di richiamo per quanto concerne l'efficacia, la durata della protezione e gli effetti sulla trasmissione del virus dopo la 2<sup>a</sup> o la 3<sup>a</sup> dose di un vaccino anti-COVID-19 a mRNA.



## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing: Interim guidance 8 January 2021.
- 2 Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *The New England journal of medicine* 2021;384(14):1372–4. 10.1056/NEJMc2101667.
- 3 Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021:eabg9175. 10.1126/science.abg9175.
- 4 Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2103825.
- 5 Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta K-D et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature medicine* 2021. 10.1038/s41591-021-01548-7.
- 6 Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA* 2021;325(14):1467–9. 10.1001/jama.2021.3341.
- 7 Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Science immunology* 2021;6(58). 10.1126/sciimmunol.abi6950.
- 8 Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet. Infectious diseases* 2021. 10.1016/S1473-3099(21)00224-3.
- 9 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020. 10.1056/NEJMoa2035389.
- 10 Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European journal of epidemiology* 2020:1–16. 10.1007/s10654-020-00698-1.
- 11 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfempfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs. *Bull BAG* 2014(8):155–8.
- 12 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen. *BAG Bull* 2017(50):28–31.
- 13 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. *Bull BAG* 2014(8):146–8.
- 14 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. *Bull BAG* 2012(21):363–70.
- 15 Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, Eidgenössischen Kommission für Impffragen und Bundesamt für Gesundheit. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie. *Bull BAG* 2015(10):155–62.
- 16 Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut* 2021. 10.1136/gutjnl-2021-324789.
- 17 Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021. 10.1093/rheumatology/keab223.



- 18 Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2 A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021;174(11):1572–85. 10.7326/M21-1757.
- 19 Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;80(10):1339. 10.1136/annrheumdis-2021-220597.
- 20 Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021. 10.1111/ajt.16615.
- 21 Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski A-L, Halleck F, Weber U, Szelinski F et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Science immunology* 2021;6(60). 10.1126/sciimmunol.abj1031.
- 22 Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325(21):2204–6. 10.1001/jama.2021.7489.
- 23 Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of hepatology* 2021. 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
- 24 Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021. 10.7326/L21-0282.
- 25 Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, Potekhin A, Bachmann F, Straub-Hohenbleicher H et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *The Journal of clinical investigation* 2021;131(14). 10.1172/JCI150175.
- 26 Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2021. 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
- 27 Wong S-Y, Dixon R, Martinez Pazos V, Gnjjatic S, Colombel J-F, Cadwell K. Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies. *Gastroenterology* 2021. 10.1053/j.gastro.2021.04.025.
- 28 Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137(23):3165–73. 10.1182/blood.2021011568.
- 29 Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *The Lancet. Haematology* 2021. 10.1016/S2352-3026(21)00169-1.
- 30 Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio, Irene, Alaguthurai T et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet. Oncology* 2021;22(6):765–78. 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
- 31 Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer cell* 2021. 10.1016/j.ccell.2021.06.002.
- 32 Simon D, Tascilar K, Schmidt K, Manger B, Weckwerth L, Sokolova M et al. Brief Report: Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination in B cell depleted autoimmune patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2021. 10.1002/art.41914.



- 33 Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2108861.
- 34 Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet (London, England)* 2021;398(10297):298–9. 10.1016/S0140-6736(21)01594-4.
- 35 Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine* 2021;384(24):2273–82. 10.1056/NEJMoa2104983.
- 36 Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA* 2021;325(23):2370–80. 10.1001/jama.2021.7563.
- 37 Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature medicine* 2021. 10.1038/s41591-021-01490-8.
- 38 Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination in Pregnancy: Measures of Immunity and Placental Histopathology. *Obstetrics and gynecology* 2021;138(2):281–3. 10.1097/AOG.0000000000004457.
- 39 Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021;100467. 10.1016/j.ajogmf.2021.100467.
- 40 Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021;3(6):100464. 10.1016/j.ajogmf.2021.100464.
- 41 Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open* 2021;4(8):e2120456. 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
- 42 Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;370:m3320. 10.1136/bmj.m3320.
- 43 Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA pediatrics* 2021;175(8):817–26. 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
- 44 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021;326(3):273–4. 10.1001/jama.2021.9976.
- 45 Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, Haas J, Nahum R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reproductive biology and endocrinology RB&E* 2021;19(1):69. 10.1186/s12958-021-00757-6.
- 46 Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Human reproduction (Oxford, England)* 2021;36(9):2506–13. 10.1093/humrep/deab182.
- 47 La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2021;154(2):212–9. 10.1002/ijgo.13726.
- 48 Golan Y, Prael M, Cassidy A, Lin CY, Ahituv N, Flaherman VJ et al. Evaluation of Messenger RNA From COVID-19 BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in Human Milk. *JAMA pediatrics* 2021. 10.1001/jamapediatrics.2021.1929.



- 49 Jespersen S, Mikkelsen S, Greve T, Agergård Kaspersen K, Tolstrup M. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among 17,971 healthcare and administrative personnel at hospitals, pre-hospital services, and specialist practitioners in the Central Denmark Region. *Clin Inf Dis* 2020. 10.1093/cid/ciaa1471.
- 50 Kambhampati A, O'Halloran AC, Whitaker M, Magill SS, Chea N, Chia S et al. COVID-19–Associated Hospitalizations Among Health Care Personnel — COVID-NET, 13 States, March 1–May 31, 2020. October 30, 2020. *MMWR* 2020(69(43)):1576–1583.
- 51 Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;371:m3582. 10.1136/bmj.m3582.
- 52 Kahlert CR, Persi R, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto OB, Sumer J et al. Non-occupational and occupational factors associated with specific SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers - A multicentre cross-sectional study. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021. 10.1016/j.cmi.2021.05.014.
- 53 Redditt V, Wright V, Rashid M, Male R, Bogoch I. Outbreak of SARS-CoV-2 infection at a large refugee shelter in Toronto, April 2020: a clinical and epidemiologic descriptive analysis. *CMAJ open* 2020;8(4):E819-E824. 10.9778/cmajo.20200165.
- 54 Ji H, Liu L, Huang T, Zhu Y. Nosocomial infections in psychiatric hospitals during the COVID-19 outbreak. *The European journal of psychiatry* 2020;34(3):177–9. 10.1016/j.ejpsy.2020.04.001.
- 55 Rogers JH, Link AC, McCulloch D, Brandstetter E, Newman KL, Jackson ML et al. Characteristics of COVID-19 in Homeless Shelters A Community-Based Surveillance Study. *Ann Intern Med* 2020. 10.7326/M20-3799.
- 56 Franco-Paredes C, Jankousky K, Schultz J, Bernfeld J, Cullen K, Quan NG et al. COVID-19 in jails and prisons: A neglected infection in a marginalized population. *PLoS neglected tropical diseases* 2020;14(6):e0008409. 10.1371/journal.pntd.0008409.
- 57 Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA* 2021. 10.1001/jama.2021.23262.
- 58 Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *The Lancet. Child & adolescent health* 2021. 10.1016/S2352-4642(21)00198-X.
- 59 Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *The Lancet. Child & adolescent health* 2021;5(6):e22-e23. 10.1016/S2352-4642(21)00124-3.
- 60 Mohler-Kuo M, Dzemaili S, Foster S, Werlen L, Walitza S. Stress and Mental Health among Children/Adolescents, Their Parents, and Young Adults during the First COVID-19 Lockdown in Switzerland. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(9). 10.3390/ijerph18094668.
- 61 Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2021. 10.1001/jamapediatrics.2021.2482.
- 62 Frenck RW, JR, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2107456.
- 63 Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2109522.
- 64 Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert review of vaccines* 2017;16(9):871–81. 10.1080/14760584.2017.1355245.



- 65 Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular therapy the journal of the American Society of Gene Therapy* 2019;27(4):757–72. 10.1016/j.ymthe.2019.01.020.
- 66 Lutz J, Lazzaro S, Habbeddine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ vaccines* 2017;2:29. 10.1038/s41541-017-0032-6.
- 67 Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke B-P, Simon P, Löwer M et al. Personalized RNA mutantome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017;547(7662):222–6. 10.1038/nature23003.
- 68 Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I, Ribeiro A, Panther L, Watson M et al. mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine* 2019;37(25):3326–34. 10.1016/j.vaccine.2019.04.074.
- 69 Mulligan MJ. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020(586(7830)):589-93.
- 70 Walsh EE, Frenck RW, JR, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *The New England journal of medicine* 2020:Epub 2020 Oct 14. 10.1056/NEJMoa2027906.
- 71 Şahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses. *Nature* 2020(586(7830)):594–9. 10.1038/s41586-020-2814-7.
- 72 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *The New England journal of medicine*.
- 73 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2020. 10.1056/NEJMoa2034577.
- 74 CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR* 2021.
- 75 Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *The New England journal of medicine* 2020;383(25):2427–38. 10.1056/NEJMoa2028436.
- 76 Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2020;383(20):1920–31. 10.1056/NEJMoa2022483.
- 77 Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *The New England journal of medicine* 2021;384(1):80–2. 10.1056/NEJMc2032195.
- 78 Das BB. SARS-CoV-2 Myocarditis in a High School Athlete after COVID-19 and Its Implications for Clearance for Sports. *Children (Basel, Switzerland)* 2021;8(6). 10.3390/children8060427.
- 79 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine* 2021;385(12):1078–90. 10.1056/NEJMoa2110475.
- 80 Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021. 10.1001/jama.2021.13443.
- 81 Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2110737.
- 82 Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A et al. Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. *JAMA Cardiol* 2021. 10.1001/jamacardio.2021.3471.



- 83 Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2109730.
- 84 Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(27):977–82. 10.15585/mmwr.mm7027e2.
- 85 Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(31):1053–8. 10.15585/mmwr.mm7031e1.
- 86 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2021;398(10318):2258–76. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.