

SIMPOSIO

I vaccini contro SARS CoV 2 e la campagna vaccinale in Italia

Vaccines against SARS CoV 2 and the vaccination campaign in Italy

M.C. Ponziani¹, L. Ferrara²

¹SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL Novara. ²SeREMI, ASL di Alessandria.

Corresponding author: chantal.ponziani@asl.novara.it

Abstract

The SARS COV 2 pandemic has created an unprecedented need to manufacture and distribute a safe and effective vaccine to immunize an exceptionally large number of individuals planning diversified vaccination approaches quickly. A few weeks have passed since the sequencing of the viral genome for the design of the first vaccines and a few months for the implementation of the efficacy and safety studies. The article analyzes the types of vaccines available by examining their characteristics, efficacy and safety, also examining some debated issues such as the thrombotic risk of viral vector vaccines. The second part deals with the issue of the vaccination campaign in our country.

KEY WORDS vaccination; COVID-19; spike protein; efficacy; safety.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M.C. Ponziani, L. Ferrara (2021).

I vaccini contro SARS CoV 2 e la campagna vaccinale in Italia. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Ponziani. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Riassunto

La pandemia da SARS CoV 2 ha creato una necessità senza precedenti di produrre e distribuire un vaccino sicuro ed efficace per immunizzare un numero eccezionalmente ampio di individui pianificando approcci vaccinali diversificati in tempi rapidi. Dal sequenziamento del genoma virale sono passate poche settimane per la progettazione dei primi vaccini e pochi mesi per la realizzazione degli studi di efficacia e di sicurezza. L'articolo analizza le tipologie di vaccini disponibili esaminandone le caratteristiche, l'efficacia e la sicurezza, approfondendo anche alcuni temi dibattuti come il rischio trombotico di vaccini a vettore virale. Nella seconda parte viene affrontato il tema della campagna vaccinale nel nostro paese.

PAROLE CHIAVE vaccinazione; COVID-19; proteina spike; efficacia; sicurezza

La pandemia da SARS CoV 2 ha creato una necessità senza precedenti di produrre e distribuire un vaccino sicuro ed efficace per immunizzare un numero eccezionalmente ampio di individui. La diffusione globale dell'infezione ha reso necessario più di un approccio vaccinale da pianificare in tempi rapidi. Il 10 gennaio 2020 è stato realizzato il sequen-

ziamento del genoma virale e successivamente creato il genoma sintetico. Successivamente nel giro di poche settimane sono stati progettati e realizzati i vaccini ad mRNA e a vettore virale, mentre è occorso qualche mese per la messa a punto di vaccini a proteine ricombinanti ed adiuvanti. La maggior parte dei vaccini candidati è andata incontro a prove cliniche nel giro di 2-4 mesi e al successivo percorso di approvazione da parte delle autorità regolatorie. Il primo vaccino approvato è stato il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty). Tale vaccino è costituito da molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni perché le cellule del vaccinato sintetizzino le proteine Spike. Nel vaccino le molecole di mRNA sono inserite in una microscopica vescicola lipidica che permette l'ingresso del mRNA nelle cellule. Una volta iniettato, l'mRNA viene assorbito nel citoplasma delle cellule e avvia la sintesi delle proteine Spike. Le proteine prodotte stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici. In chi si è vaccinato e viene esposto al contagio virale, gli anticorpi così prodotti bloccano le proteine Spike e ne impediscono l'ingresso nelle cellule. Questo vaccino si conserva 6 mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Va ricostituito con sodio cloruro al 0,9% prima dell'uso; una volta ricostituito va usato entro 6 ore a una temperatura compresa tra 2 e 30°C⁽¹⁾. Il vaccino Comirnaty è stato testato in termini di efficacia e sicurezza su circa 44.000 partecipanti alla sperimentazione clinica di fase 3. L'endpoint primario di efficacia è stato considerato la comparsa di malattia da COVID-19 con infezione confermata da dato di Laboratorio. Nello studio sono stati inclusi soggetti di età compresa tra 16 e 89 anni che sono stati suddivisi in un gruppo trattato con due dosi di vaccino a distanza di 21 giorni e in un gruppo trattato con due dosi di placebo. Sono stati rilevati 8 casi di malattia nel gruppo che aveva assunto il vaccino e 162 casi nel gruppo placebo con una efficacia stimata del 95%. L'efficacia è stata confermata nei sottogruppi (età, sesso, BMI, etnia e condizioni patologiche). Il profilo di sicurezza del vaccino ha evidenziato come eventi avversi comuni il dolore di breve durata da lieve a moderato nella sede di iniezione, l'astenia e la cefalea. Gli eventi di maggiore gravità riscontrati sono stati la linfadenopatia ascellare e la paralisi periferica acuta del nervo facciale. Relativamente ai 10 casi di infezione severa da COVID-19 dopo la prima dose 9 si

sono verificati nel gruppo placebo⁽²⁻³⁾. Questo vaccino dispone già di uno studio real life⁽⁴⁾. Lo studio SIREN è uno studio prospettico di coorte condotto in UK che ha coinvolto oltre 23.000 soggetti in età lavorativa (età media 46 anni.) Una singola dose di vaccino ha mostrato una efficacia del 70% a 21 giorni dalla prima dose mentre è del 86% a 7 giorni dalla seconda dose. Il secondo vaccino approvato è stato il vaccino Moderna mRNA-1273 che si basa sempre su tecnologia a RNA messaggero. Il vaccino non introduce nelle cellule il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire copie della proteina *spike*. L'mRNA utilizzato non rimane nell'organismo, ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Il vaccino va conservato a -25°/-15° fino a 7 mesi, ma è possibile conservarlo a una temperatura compresa tra 2° e 8°C nei luoghi stessi deputati alla vaccinazione per 30 giorni. Non è richiesta alcuna diluizione/ricostituzione prima della somministrazione e le dosi possono essere mantenute a temperatura ambiente (8-25°C) fino a un massimo di 12 ore⁽⁵⁾. Lo studio clinico di fase 3 ha incluso circa 30.000 soggetti seguiti per una mediana di 92 giorni. Nel gruppo trattato con le due dosi di vaccino si sono avuti solo 11 casi di COVID-19 (nessuno grave), mentre nel gruppo placebo 185 casi (di cui 30 gravi) con una efficacia stimata del 94% sovrapponibile nei sottogruppi (età, sesso, razza e comorbidità). Gli eventi avversi più comuni sono risultati astenia, cefalea e dolore in sede di iniezione⁽⁶⁾. Successivamente a questi vaccini sono stati approvati i vaccini a vettore virale. Il vaccino AZD1222 Vaxzevria è un vaccino a vettore virale che utilizza una versione modificata dell'adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare la proteina *spike* di SARS-CoV-2. Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria sia anticorpale che cellulare. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola nel 2019. Questa tecnologia presenta una maggiore stabilità e non richiede temperature notevolmente basse per la conservazione e il trasporto⁽⁷⁾. L'efficacia clinica del vaccino Vaxzevria è stata valutata in una analisi ad interim di quattro studi randomizzati e controllati per un totale di quasi 12.000 soggetti. L'efficacia complessiva è risultata 70.4%. Sono stati segnalati 84 eventi avversi gravi nel gruppo dei soggetti vaccinati. Uno solo di questi eventi (mielite trasversa) è stato considerato verosimilmente correlato alla somministrazione del vaccino⁽⁸⁾. Per questo vaccino sono stati effettuati anche studi relativi all'efficacia sulle varianti. Tra gennaio e dicembre 2020 è stato

condotto uno studio randomizzato in doppio cieco per valutare l'efficacia del vaccino sulla variante B.1.351 (sudafricana) che ha evidenziato una efficacia del 10.4% facendo concludere agli autori per inefficacia del vaccino verso questa variante⁽⁹⁾. A seguito della somministrazione del vaccino Vaxzevria in Europa e in UK, è stata osservata, una combinazione di trombosi in sedi atipiche (in particolare seno venoso cerebrale) e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da emorragia⁽⁷⁾. Greinacher A. e coll. hanno riportato 11 casi di trombosi trombocitopenica dopo vaccinazione (di cui 9 donne di età media 36 anni), La maggior parte presentava eventi trombotici multipli complessivamente 9 casi di trombosi venosa cerebrale, 3 casi di trombosi splancnica, 3 di embolia polmonare e 4 in altre sedi con 6 decessi (uno dei quali per emorragia cerebrale fatale senza trombosi). La maggior parte dei casi segnalati da altri autori o riportati nei database delle Autorità regolatorie si sono verificati in donne di età inferiore ai 60 anni, entro 2 settimane dalla somministrazione della prima dose. Per quanto riguarda il meccanismo eziologico, l'ipotesi più plausibile è che il vaccino possa innescare una risposta immunitaria che porta a un disturbo simile alla trombocitopenia indotta dall'eparina, con la formazione di anticorpi nei confronti del fattore piastrinico PF4. Per tale ragione viene consigliato in presenza del sospetto clinico e laboratoristico di evitare di trattare le trombosi con eparina o con dicumarolici e di ricorrere a inibitori diretti della trombina o del fattore X attivato evitando anche in assenza di sanguinamento massivo le trasfusioni di piastrine⁽¹⁰⁾. In seguito a tali segnalazioni il vaccino è stato temporaneamente sospeso e sottoposto a valutazione da parte di EMA. EMA ha concluso che i benefici complessivi del vaccino Vaxzevria nella prevenzione del COVID-19, nella riduzione di ricoveri e decessi associati, superano i rischi degli effetti indesiderati e l'AIFA ha autorizzato in Italia il vaccino Vaxzevria per la prevenzione della malattia COVID-19. Il vaccino Vaxzevria viene somministrato come ciclo di due iniezioni a distanza 12 settimane. Tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte dell'elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, e del maggior rischio riportato negli individui di sesso femminile al di sotto dei 60 anni, con la circolare del 7 aprile 2021 il ministero della Salute raccomanda un uso preferenziale del vaccino Vaxzevria nelle persone di età superiore ai 60 anni⁽⁷⁾. Recentemente è stato approvato l'uso del vaccino Janssen Ad26.CO2, un vaccino a vettore virale composto da un vettore ricombinante basato su adeno-

virus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione del vaccino, le cellule utilizzano il gene per produrre la proteina *spike*. Una volta prodotta, la proteina viene espressa in maniera transitoria, stimolando la risposta anticorpale contro COVID-19. A differenza dei vaccini approvati finora, prevede una singola dose⁽¹¹⁾.

Un trial clinico multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio Ensemble), è stato condotto negli Stati Uniti, in Sudafrica e nei Paesi del Sud America, per valutare l'efficacia, la sicurezza di una dose singola di vaccino Janssen in adulti di età uguale o superiore a 18 anni. Lo studio ha coinvolto 44.325 persone. Tra i partecipanti che hanno ricevuto il vaccino, il 44% era di sesso femminile e l'età media era di 51 anni (*range* 18-100 anni), con circa l'80 tra i 18 e i 64 anni e il restante 20% oltre i 65 anni. Il 39,9% presentava almeno una comorbidità associata a un rischio aumentato di sviluppare una forma grave di infezione: obesità (BMI≥30), ipertensione, diabete di tipo 2, infezione da HIV, cardiopatie gravi, asma.

Lo studio ha mostrato un'efficacia del 66,9% nel prevenire lo sviluppo di malattia da moderata a grave/critica negli adulti sopra 18 anni di età 14 giorni dopo la vaccinazione, e del 66,1% dopo 28 giorni dalla vaccinazione. L'efficacia nel prevenire solo le forme più gravi, raggiunge il 76,7% dopo 14 giorni dalla somministrazione e il 85,4% dopo 28 giorni. La maggior parte delle reazioni avverse si sono manifestate a distanza di 1-2 giorni dalla vaccinazione e sono state di grado lieve-moderato e di breve durata. La reazione avversa più comune è stata il dolore nel sito di iniezione (48,6%) seguita da cefalea (38,9%), astenia (38,2%), dolori muscolari (33,2%) e nausea (14,2%)⁽¹¹⁻¹²⁾. Anche per questo vaccino a vettore virale sono stati osservati rari casi di trombosi venosa in sedi atipiche associata a trombocitopenia. L'evento si è verificato più frequentemente nei soggetti di sesso femminile di età inferiore a 60 anni. I casi esaminati sono molto simili a quelli che si sono verificati con il vaccino anti COVID-19 Vaxzevria e viene ritenuto plausibile lo stesso meccanismo patogenico e conseguentemente indicato lo stesso trattamento. EMA ha ritenuto che i benefici complessivi del vaccino COVID-19 Janssen nella prevenzione del COVID-19 superino i rischi degli effetti indesiderati. Aifa ha autorizzato il vaccino COVID-19 Janssen per la prevenzione della malattia COVID-19 come singola dose, raccomandando le stesse condizioni di

utilizzo del vaccino Vaxzevria ovvero la somministrazione preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni⁽¹¹⁾.

Sebbene non approvati per uso nel nostro paese per completezza si ricordano anche i vaccini utilizzati in altri paesi o che prossimamente completeranno l'iter approvativo.

Il vaccino Sputnik V, or Gam-Covid-Vac, è basato su due tipi di adenovirus umano inattivati, incapaci di replicarsi e di causare malattia: Ad26 per la prima dose e Ad25 per la seconda, a 21 giorni dalla prima. Nello studio di fase 3 comprendente quasi 22.000 soggetti l'efficacia è risultata pari al 91,6 % contro le forme sintomatiche moderate/gravi di COVID-19. Gli eventi avversi più comuni sono risultati nella maggior parte lievi/moderati (astenia, cefalea, dolore in sede di iniezione)⁽¹³⁾.

Il candidato vaccino NVX-CoV2373 è un vaccino a base proteica contenente minuscole particelle ottenute da una versione prodotta in laboratorio della proteina spike (S) presente sulla superficie del coronavirus SARS-CoV-2. Contiene anche un "adiuvante", una sostanza che contribuisce a rafforzare le risposte immunitarie al vaccino. Una volta iniettato il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà le particelle proteiche come estranee e risponderà producendo anticorpi e cellule T. Gli studi di fase 3 in UK hanno arruolato circa 15000 soggetti di età tra 18 e 84 anni documentando una efficacia del 86% contro la variante inglese, ma una riduzione di efficacia verso la variante sudafricana (60%) e nei soggetti HIV+⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Il vaccino cinese denominato CoronaVac è costituito da virus inattivato cioè non in grado di entrare dentro una cellula e replicarsi. La procedura di produzione di questo vaccino è simile a quella usata per produrre il vaccino contro il virus dell'epatite A o molti vecchi vaccini contro malattie batteriche (ad esempio, colera, tifo, pertosse). Gli altri vaccini stimolano la produzione di anticorpi e linfociti T diretti contro la proteina spike, invece, il vaccino cinese stimola una risposta contro il virus nel suo insieme. Il principale vantaggio è che se il virus cambiasse in modo sostanziale una delle sue proteine (ad esempio, la proteina spike), potrebbe comunque essere riconosciuto dal sistema immunitario del soggetto vaccinato. D'altra parte, la risposta contro la proteina spike, ritenuta l'antigene più importante, può essere più debole rispetto alla risposta indotta dagli altri vaccini. Infatti il tasso di efficacia del vaccino nel prevenire contagi sintomatici da COVID-19 si attesta al 50,4% secondo i trial clinici effettuati in Brasile⁽¹⁶⁾. Il vaccino Covaxin sviluppato in collaborazione con

Indian Council of Medical Research (ICMR) - National Institute of Virology (NIV); è un virus inattivato e purificato attualmente in fase 3 di sperimentazione. Sul sito dell'azienda viene riportata una interim efficacy del 78% verso le forme live/moderate e del 100% verso le forme gravi⁽¹⁷⁾.

Fatte queste premesse vediamo come è stata organizzata la campagna vaccinale in Italia.

La campagna vaccinale in Italia ha avuto inizio il 27 Dicembre 2020 inizialmente con l'utilizzo del vaccino Comirnaty. Sono stati in seguito introdotti il vaccino Moderna (7 Gennaio), Vaxzevria (30 Gennaio) e Janssen (12 marzo).

Il Piano strategico nazionale per la vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19 adottato con DM del 2 Gennaio 2021, basandosi sul dettato della Costituzione italiana ed ispirandosi ai valori e principi di equità, reciprocità, legittimità, protezione, promozione della salute e del benessere, riconosce che, nella fase iniziale di disponibilità limitata di vaccini contro COVID-19, è necessario definire delle priorità in modo chiaro e trasparente, tenendo conto delle raccomandazioni internazionali ed europee. Inoltre, relativamente alla strategia di sanità pubblica, viene indicato che nella fase iniziale della campagna la strategia si focalizzerà sulla riduzione diretta della mortalità e morbilità⁽¹⁸⁾.

Date queste premesse il documento ha individuato come categorie prioritarie della prima fase della campagna vaccinale: gli operatori sanitari e socio-sanitari, il personale ed ospiti dei presidi residenziali per anziani, gli anziani over 80.

Con i successivi aggiornamenti del suddetto documento, avvenuti in data 8 Febbraio 2021 e 10 marzo 2021, in considerazione della iniziale indicazione di utilizzo del vaccino Vaxzevria per la fascia di età 18-55 anni, sono state individuate ulteriori categorie di popolazione da vaccinare, tra le quali quelle appartenenti ai servizi essenziali, quali insegnanti e personale scolastico, forze dell'ordine, personale delle carceri e dei luoghi di comunità. Le forze dell'ordine, in particolare, sono state coinvolte anche nella somministrazione della vaccinazione utilizzando personale medico e infermieristico arruolato nelle diverse forze armate.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Nello stesso documento veniva inoltre definito l'ordine di priorità delle categorie di cittadini da vaccinare dopo quelle della prima fase, con particolare rilievo a considerazioni di carattere sanitario, definito sulla base del criterio del maggior rischio di letalità correlato al COVID-19.

È stato pertanto individuato un gruppo di individui di qualunque età con aumentato rischio clinico per

comorbidità all'interno del quale è stato considerato un sottogruppo a maggior priorità rappresentato da patologie per le quali è possibile individuare soggetti estremamente vulnerabili, intesi come aventi un rischio particolarmente elevato di sviluppare forme gravi o letali di COVID-19.

A seguire l'offerta vaccinale è stata ampliata alla fascia 70-79, poi alla fascia 60-69 anni e quindi ai soggetti di età compresa tra i 16 e i 59 anni con comorbidità non sufficientemente gravi da rientrare nella categoria degli estremamente vulnerabili.

In seguito l'offerta vaccinale è stata progressivamente ampliata alle fasce di popolazione più giovani sempre seguendo un criterio di progressività legato all'età.

La conduzione di una campagna vaccinale di questa entità ha richiesto un enorme sforzo logistico e organizzativo, ben dettagliato nel piano vaccinale COVID del 13 Marzo 2021 redatto dal commissario straordinario per l'emergenza. Da tale documento si evince come capillarità e spinta sulla distribuzione e somministrazione siano capisaldi necessari per sostenere la campagna vaccinale che coinvolgono numerose strutture dello Stato. Obiettivo del piano è quello di raggiungere le 500mila somministrazioni giornaliere in modo da arrivare entro il mese di settembre ad aver vaccinato almeno l'80% della popolazione.

Per raggiungere questo obiettivo è stato necessario prevedere il coinvolgimento, oltre alle usuali sedi vaccinali delle ASL e degli ospedali, di diverse strutture e figure professionali che potessero permettere di far fronte all'elevato numero di somministrazioni giornaliere: in prima battuta è stato fondamentale l'apporto dato dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta che hanno contribuito all'immunizzazione dei loro pazienti sia presso i loro studi

sia all'interno dei centri vaccinali delle ASL. La capillarità della somministrazione del vaccino anti COVID si è infatti tradotta in un enorme aumento delle sedi vaccinali con conseguente necessità di personale medico, infermieristico e di supporto. Molto importante in questo senso è stato l'apporto dato dalla Protezione Civile, dalla Croce Rossa Italiana e dalle varie organizzazioni di volontariato (sanitarie e non) che hanno fornito proprio personale per la gestione logistica degli spazi vaccinali. Sono inoltre state coinvolte le strutture del privato accreditato con ulteriore aumento dei luoghi di somministrazione.

L'ampliamento dell'offerta vaccinale alla popolazione di età inferiore ai 60 anni e il contestuale aumento delle dosi a disposizione hanno richiesto, a partire dal mese di maggio, un ulteriore ampliamento delle possibilità di somministrazione; si è pertanto deciso di coinvolgere anche i farmacisti, abilitati alla somministrazione in seguito allo svolgimento di un apposito corso predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità, e si sono messe in atto collaborazioni con le aziende produttive e le associazioni di settore (Confindustria...) in modo tale per cui sia l'azienda stessa a vaccinare i propri dipendenti e, auspicabilmente, anche i loro familiari.

Questo enorme sforzo dal punto di vista logistico e organizzativo ha portato alla data del 28/05/2021, secondo i dati presenti sul sito istituzionale del Ministero della Salute, alla somministrazione complessiva di 32.958.928 dosi. In tale data 11.206.454 soggetti, pari al 18,91 % della popolazione, risultano vaccinati con due dosi di vaccino.

I dati di copertura vaccinale per fascia di età sono riassunti in tabella 1 dalla quale si evince come la fascia over 80 sia naturalmente quella che al momento ha raggiunto un livello di immunizzazione maggiore, seguita dalla popolazione di 70 e 60 anni⁽²¹⁾.

Tabella 1 | Dati di copertura vaccinale per fascia di età.

| Fascia di età | Popolazione con ciclo vaccinale completo | Popolazione con ciclo vaccinale in corso |
|---------------|--|--|
| >80 anni | 82.30% | 91.36% |
| 70-79 anni | 32.25% | 80.89% |
| 60-69 anni | 24.79% | 66.72% |
| 50-59 anni | 16.53% | 40.33% |
| 40-49 anni | 11.50% | 22.77% |
| 30-39 anni | 9.94% | 17% |
| 20-29 anni | 7.93% | 13.98% |
| 16-19 anni | 1.53% | 3.46% |

Bibliografia

1. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-pfizer-biotech>.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WW, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383:2603-15, 2020.
3. Mortazavi S. Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination Associated Axillary Adenopathy: Imaging Findings and Follow-Up Recommendations in 23 Women. *AJR Am J Roentgenol*, 2021. doi: 10.2214/AJR.21.25651. Online ahead of print.
4. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Ogui B, Charlett A, Wellington E, Stowe J, Gillson N, Atti A, Islam J, Karagiannis I, Munro K, Khawam J, Chand MA, Brown CS, Ramsay M, Lopez-Bernal J, Hopkins S. SIREN Study Group. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* 307: 1725-35, 2020.
5. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-moderna>.
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T. COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384: 403-16, 2021.
7. <https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-astrazeneca>.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujajidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbold AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 397:99-111, 2021.
9. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, Padayachee SD, Dheda K, Barnabas SL, Bhorat QE, Briner C, Kwatra G, Ahmed K, Aley P, Bhikha S, Bhiman JN, Bhorat AE, du Plessis J, Esmail A, Groenewald M, Horne E, Hwa SH, Jose A, Lambe T, Laubscher M, Malahleha M, Masanya M, Masilela M, McKenzie S, Molapo K, Moultrie A, Oelofse S, Patel F, Pillay S, Rhead S, Rodel H, Rossouw L, Taoushanis C, Tegally H, Thombayil A, van Eck S, Wibmer CK, Durham NM, Kelly EJ, Villafana TL, Gilbert S, Pollard AJ, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A, Izu A; NGS-SA Group and the Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 384:1885-98, 2021.
10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 02-10, 2021.
11. [epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-janssen](https://www.epicentro.iss.it/covid-19-vaccino-janssen).
12. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Dougouih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 01-15, 2021.
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 397: 671-81, 2021.
14. <https://www.novovax.com>.
15. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, Laloo U, Masilela MSL, Moodley D, Hanley S, Fouche L, Louw C, Tameris M, Singh N, Goga A, Dheda K, Grobbelaar C, Kruger G, Carrim-Ganey N, Baillie V, de Oliveira T, Lombard Koen A, Lombaard JJ, Mngqibisa R, Bhorat AE, Benadé G, Laloo N, Pitsi A, Vollgraaff PL, Luabeya A, Esmail A, Petrick FG, Oommen-Jose A, Foulkes S, Ahmed K, Thombayil A, Fries L, Cloney-Clark S, Zhu M, Bennett C, Albert G, Faust E, Plested JS, Robertson A, Neal S, Cho I, Glenn GM, Dubovsky F, Madhi SA, 2019nCoV-501 Study Group. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 384, 1899, 2021.
16. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, Han W, Chen Z, Tang R, Yin W, Chen X, Hu Y, Liu X, Jiang C, Li J, Yang M, Song Y, Wang X, Gao Q, Zhu. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Disease* 21:181-92, 2021.
17. <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>.
18. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 PIANO STRATEGICO Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale. Aggiornamento 12 dicembre 2020.
19. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Aggiornamento 8 Febbraio 2021.
20. Ministero della Salute, Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Aggiornamento 10 Marzo 2021.
21. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>.