

1. Attualità in tema di prevenzione vaccinale

Indice

1.1 Introduzione

1.2 Tipologie di vaccini e tecnologie di produzione

1.3 L'attuale copertura vaccinale in Italia e nel mondo

Autori: Rossella Mancini, Silvia Martinelli, Patrizia Laurenti

1.1 Introduzione

Il dibattito politico-sanitario in merito alle misure di prevenzione e controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 è ad oggi ancora acceso considerata la comparsa di varianti (Variant Of Concern, VOC) in grado di conferire al virus un aumento della capacità di diffusione, nonché la capacità di eludere la risposta protettiva evocata dalla vaccinazione e la potenziale capacità di sviluppare resistenza alle terapie disponibili [1,2].

Con la riduzione della circolazione di SARS-CoV-2 nella popolazione grazie anche alla somministrazione dei vaccini è possibile prevenire la diffusione delle VOC già note e lo sviluppo di ulteriori nuove varianti.

Con la Circolare del 14 settembre 2021 e successive [3,4,5], il Ministero della Salute in linea con il parere espresso dal Comitato Tecnico Scientifico autorizza la somministrazione di dosi addizionali e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19.

La dose addizionale va intesa come dose aggiuntiva di vaccino (somministrata dopo almeno 28 giorni dall'ultima dose) a completamento del ciclo vaccinale primario al fine di raggiungere un adeguato livello di risposta immunitaria, sia umorale che cellulo-mediata, in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido o con marcata compromissione della risposta immunitaria per cause legate alla patologia di base o a trattamenti farmacologici.

La dose "booster" è una dose di richiamo somministrata dopo il completamento del ciclo vaccinale primario, inizialmente a distanza di almeno 6 mesi dall'ultima dose al fine di mantenere nel tempo o ripristinare un adeguato livello di risposta immunitaria, in particolare in popolazioni ad alto rischio, per condizioni di fragilità che si associano allo sviluppo di malattia grave, o addirittura fatale, o per esposizione professionale [3].

La somministrazione della dose "booster" con vaccino a m-RNA, inizialmente prevista per determinate categorie (ultraottantenni, ospiti di RSA, persone con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti di età ≥ 60 anni), è stata estesa a partire dal 1° dicembre 2021 anche ai soggetti di età compresa tra i 40 e i 59 anni [6].

Dal 5 gennaio 2022 è possibile somministrare la dose "booster" a tutte le persone a partire dai 12 anni [7].

L'intervallo minimo previsto per la somministrazione della dose "booster" con vaccino a m-RNA, inizialmente fissato a 6 mesi, è stato aggiornato dapprima a 5 mesi (150 giorni) [8] e successivamente a 4 mesi (120 giorni) dal completamento del ciclo primario o dall'ultimo evento (da intendersi come somministrazione dell'unica/ultima dose o diagnosi di avvenuta infezione in caso di soggetti vaccinati prima o dopo un'infezione da SARS-CoV-2 [9].

L'8 aprile 2022 con una nota congiunta di Ministero della Salute, CSS, AIFA e ISS, nell'ottica di un ulteriore consolidamento della protezione conferita dai vaccini e nel rispetto del principio di massima precauzione, viene raccomandata la somministrazione di una seconda dose di richiamo ("second booster") con vaccino a mRNA, nei dosaggi autorizzati per la dose booster e ad almeno 120 giorni dalla prima dose di richiamo, alle

persone di età ≥ 80 anni, agli ospiti dei presidi residenziali per anziani e alle persone con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti di età ≥ 60 anni e agli operatori sanitari [10].

Tale raccomandazione, vista l'efficacia della seconda dose di richiamo nel prevenire forme gravi di COVID-19 sostenute dalle varianti maggiormente circolanti, è stata estesa a tutte le persone di età ≥ 60 anni, alle persone a partire dai 12 anni con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti e alle donne in gravidanza [11].

In data 5/9/2022, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha approvato l'indicazione di utilizzo della formulazione bivalente dei vaccini a mRNA (Comirnaty Original/Omicron BA.1 e Spikevax Original/Omicron BA.1) come dose di richiamo, nei soggetti di età superiore a 12 anni, che abbiano almeno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 [12].

A seguito dell'autorizzazione da parte di EMA e AIFA delle formulazioni bivalenti Original/Omicron BA.4-5 del vaccino Comirnaty e Original/Omicron BA.4-5 del vaccino Spikevax, sono ora disponibili più formulazioni bivalenti di vaccini a mRNA. Come precisato dalla CTS di AIFA, al momento non ci sono evidenze per poter esprimere un giudizio di uso preferenziale di uno dei diversi vaccini bivalenti oggi disponibili, poiché tutti sono in grado di ampliare la protezione contro diverse varianti e possono aiutare a mantenere una protezione ottimale contro la malattia COVID-19. Le raccomandazioni sull'utilizzo della formulazione original/omicron BA.1 vengono quindi estese anche alla formulazione original/BA.4-5, senza alcuna distinzione [13,14].

A partire da ottobre 2022 i vaccini a mRNA bivalente possono essere inoltre usati come ulteriore dose di richiamo nelle persone di età ≥ 80 anni, negli ospiti delle strutture residenziali per anziani e nelle persone di età ≥ 60 anni con fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti, che hanno già ricevuto una seconda dose di richiamo con vaccino a mRNA monovalente, ad almeno 120 giorni dalla stessa o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 (data del test diagnostico positivo). I vaccini a mRNA bivalente possono essere somministrati su richiesta anche a tutti gli altri soggetti ultrasessantenni che hanno già ricevuto un secondo richiamo con vaccino a mRNA monovalente sempre trascorsi almeno 120 giorni dal secondo richiamo o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 [15].

1.2 Tipologie di vaccini e tecnologie di produzione

Ad oggi sono molteplici le tipologie di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 disponibili [16; 17]:

- ✓ Vaccini a mRNA: contengono quote di RNA messaggero di SARS-CoV-2 su cui sono conservate le istruzioni per la codifica della proteina spike (o proteina S) del virus. Con la somministrazione di questi vaccini, l'mRNA entra nelle cellule del ricevente e sfrutta l'apparato per la sintesi proteica per codificare la proteina virale per la quale è stato specificatamente progettato e che è fondamentale per stimolare il sistema immunitario e la conseguente produzione di quegli anticorpi che serviranno a immunizzare verso SARS-CoV-2. La proteina virale codificata dall'mRNA del vaccino è bioingegnerizzata in modo tale da risultare innocua per chi riceve la vaccinazione, ma comunque in grado di innescare una risposta anticorpale utile all'immunizzazione.
- ✓ Vaccini a subunità: sono composti da "frammenti proteici" del virus. Nella produzione di questa tipologia di vaccini anti-COVID-19, una porzione di DNA contenente le informazioni necessarie a produrre la proteina spike viene inserita all'interno di un *baculovirus* (virus naturalmente capace di infettare gli insetti artropodi ma non gli esseri umani) il quale viene messo nelle condizioni favorevoli ad infettare alcune cellule in vitro che rilasciano il materiale genetico utile alla produzione della proteina spike. Quest'ultima viene estratta, purificata e compattata per ottenere delle nanoparticelle virali che contengono la proteina spike.

Tali particelle, addizionate ad una molecola adiuvante utilizzata per stimolare ulteriormente il sistema immunitario, possono essere iniettate nell'organismo umano per ottenere la produzione di anticorpi contro la proteina spike di SARS-CoV-2

- ✓ Vaccini a vettore virale: si utilizza una versione modificata dell'adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore di DNA per fornire le istruzioni per sintetizzare nel nucleo delle cellule umane la proteina spike di SARS-CoV-2 in grado di stimolare una risposta immunitaria specifica, sia anticorpale umorale che cellulo-mediata.
- ✓ Vaccini a virus inattivato: i vaccini vengono prodotti coltivando il virus SARS-CoV-2 in colture cellulari successivamente inattivato chimicamente.

L'Unione europea ha il compito di garantire che nel proprio territorio e in quello del SEE (Spazio Economico Europeo) siano a disposizione vaccini sicuri ed efficaci contro COVID-19. La Commissione europea autorizza i vaccini per la prevenzione della malattia da SARS-CoV-2 previa valutazione da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e la consultazione con gli Stati membri dell'UE [18].

I vaccini attualmente autorizzati nell'Unione Europea sono:

Comirnaty (BioNTech/Pfizer): può essere somministrato come vaccinazione primaria agli adulti e ai bambini a partire da sei mesi di età. Contiene tozinameran, una molecola di RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina del ceppo originale di SARS-CoV-2. Comirnaty è anche disponibile sotto forma di due vaccini adattati che amplierebbero la protezione contro il virus in quanto contengono anche mRNA corrispondenti ad altre varianti del virus stesso. I vaccini adattati sono usati solo in persone di età pari o superiore a 12 anni che hanno precedentemente ricevuto almeno un ciclo di vaccinazione primaria.

- Comirnaty Original/Omicron BA.1 contiene tozinameran e riltozinameran, un'altra molecola mRNA con istruzioni per produrre una proteina dalla sotto variante Omicron BA.1 del SARS-CoV-2.
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiene tozinameran e famtozinameran, un'altra molecola mRNA con istruzioni per produrre una proteina dalle sotto varianti Omicron BA.4 e BA.5 del SARS-CoV-2.

Comirnaty e i vaccini adattati non contengono il virus e non possono causare COVID-19.

Inizialmente a Comirnaty era stata concessa una "autorizzazione subordinata a condizioni" in quanto erano attese ulteriori informazioni sul vaccino. La ditta ha fornito informazioni esaurienti, compresi dati relativi alla sicurezza, all'efficacia e alla capacità di prevenire le forme gravi della malattia. Inoltre, ha portato a termine tutti gli studi richiesti sulla qualità farmaceutica del vaccino. Di conseguenza, l'autorizzazione subordinata a condizioni è stata trasformata in un'autorizzazione standard. Una autorizzazione subordinata a condizioni garantisce comunque che il vaccino autorizzato soddisfi i rigorosi standard europei in materia di efficacia, sicurezza e qualità e sia prodotto in strutture certificate e approvate, nel rispetto di elevati standard farmaceutici per la commercializzazione su larga scala.

Spikevax (Moderna): somministrato in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi. Contiene elasomeran, una molecola mRNA recante le istruzioni per produrre la proteina spike presente sulla superficie del ceppo originale di SARS-CoV-2, necessaria al virus per penetrare nelle cellule dell'organismo e che può presentare differenze in base alle varianti del virus. Spikevax è anche disponibile sotto forma di due vaccini adattati:

- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, che contiene elasomeran e un'altra molecola mRNA, imelasomeran, con istruzioni per produrre una proteina dalla sotto variante Omicron BA.1 del SARS-CoV-2;
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, che contiene elasomeran e un'altra molecola mRNA, davesomeran, con istruzioni per produrre una proteina dalle sotto varianti Omicron BA.4 e BA.5 del SARS-CoV-2.

Nuvaxovid (Novavax): contiene una versione prodotta in laboratorio della proteina spike del ceppo virale originale del SARS-CoV-2 purificata a lunghezza completa e stabilizzata nella conformazione di pre-fusione e un adiuvante a base di saponina, Matrix-M, che facilita l'attivazione delle cellule del sistema immunitario innato, potenziando il grado della risposta immunitaria specifica contro la proteina Spike. I due componenti

del vaccino inducono le risposte immunitarie di linfociti B e linfociti T contro la proteina S, inclusi gli anticorpi neutralizzanti, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19. Se, in un secondo momento, la persona vaccinata entrerà in contatto con il SARS-CoV-2, il sistema immunitario riconoscerà la proteina spike del virus e sarà pronto a neutralizzarla. .

VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur): è un vaccino adiuvato composto dalla proteina trimerica solubile spike (S) ricombinante di SARS-CoV-2 (ceppo B.1.351) stabilizzata nella conformazione di pre-fusione e privata dei suoi domini transmembrana e intracellulari. È incluso nel programma di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19, a partire dai 18 anni di età, come dose di richiamo eterologa ove non sia ritenuta opportuna la somministrazione di un vaccino a m-RNA bivalente, a distanza di almeno 120 giorni dall'ultima dose di vaccino ricevuta. Il vaccino è autorizzato per essere somministrato unicamente come dose di richiamo per una sola volta (non sono ancora autorizzati successivi richiami con lo stesso vaccino) e non è autorizzato per il ciclo primario.

Vaxzevria (AstraZeneca): vaccino monovalente composto da un singolo vettore ricombinante di adenovirus di scimpanzé con deficit di replicazione (ChAdOx1) che codifica per la glicoproteina S di SARS-CoV-2 espresso all'interno del vaccino in conformazione di prefusione trimerica; la sequenza codificante non è stata modificata per stabilizzare la proteina S espressa in conformazione di prefusione. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa localmente stimolando gli anticorpi neutralizzanti e le risposte immunitarie cellulari, che possono contribuire alla protezione contro COVID-19.

Con Circolare 11 giugno 2021 [18] il vaccino Vaxzevria viene somministrato solo a persone di età uguale o superiore ai 60 anni (ciclo completo). Per persone al di sotto dei 60 anni di età, che hanno ricevuto la prima dose di tale vaccino, il ciclo deve essere completato con una seconda dose di vaccino a mRNA (Comirnaty o Moderna), da somministrare a distanza di 8-12 settimane dalla prima dose. La Circolare 18 giugno 2021 [20] ha introdotto l'opzione di completare il ciclo vaccinale con una seconda dose di Vaxzevria anche per le persone con meno di 60 anni che dichiarano di voler proseguire nel richiamo con lo stesso vaccino impiegato per la prima dose.

Jcovden (Janssen-Cilag): vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa in maniera transitoria, stimolando sia anticorpi anti-S neutralizzanti che altri anticorpi specifici anti-S funzionali, così come risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Valneva (Valneva): vaccino inattivato adiuvato (contiene il ceppo originario di SARS-CoV-2 che è stato inattivato e non può causare la malattia e due adiuvanti, alluminio e citosina fosfato-guanina, che contribuiscono a rafforzare la risposta immunitaria al vaccino). Ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 24 giugno 2022. Sulla base dei dati che confrontano la risposta immunitaria innescata da Valneva vaccino anti-COVID-19 (inattivato, adiuvato) con quella indotta da un vaccino anti COVID-19 autorizzato, l'EMA ha concluso che Valneva vaccino anti-COVID-19 (inattivato, adiuvato) dovrebbe essere efficace almeno quanto il prodotto di confronto nel proteggere dalla malattia le persone di età compresa tra 18 e 50 anni.

Per quanto riguarda i vaccini somministrati all'estero [21, 22], i seguenti vaccini sono riconosciuti come equivalenti a quelli effettuati nell'ambito del Piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 e considerati validi ai fini dell'emissione della Certificazione verde COVID-19 a favore dei cittadini italiani (anche residenti all'estero), ai loro familiari conviventi, ai cittadini stranieri che dimorano in Italia per motivi di lavoro o studio, indipendentemente dal fatto che siano iscritti al Servizio Sanitario Nazionale o al SASN (Assistenza Sanitaria al Personale Navigante) e a tutti i soggetti iscritti a qualunque titolo al Servizio Sanitario Nazionale che sono stati vaccinati all'estero contro il SARS-CoV-2:

- vaccini per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è lo stesso dell'Unione Europea;
 - Covishield (Serum Institute of India), prodotto su licenza AstraZeneca;
 - R-CoVI (R-Pharm), prodotto su licenza AstraZeneca;
 - Covid-19 vaccine-recombinant (Fiocruz), prodotto su licenza AstraZeneca.
- La certificazione verde (Secondo Regolamento UE valido fino al 30 giugno 2023 per certificare nell'Unione Europea l'avvenuta effettuazione della vaccinazione, oltre che la negatività a un test antigenico rapido nelle ultime 48 ore o a un test molecolare nelle ultime 72 ore o essere guariti dal COVID-19 da non più di sei mesi), in formato cartaceo e/o digitale, dovrà essere redatta almeno in una delle seguenti lingue: italiano, inglese, francese, spagnolo, tedesco e dovrà riportare almeno i seguenti contenuti:
 - dati identificativi del titolare (nome, cognome, data di nascita);
 - dati relativi al vaccino (denominazione e lotto);
 - data/e di somministrazione del vaccino;
 - dati identificativi di chi ha rilasciato il certificato (Stato, Autorità sanitaria)

Nel caso in cui una persona si sia vaccinata all'estero con un vaccino non autorizzato dall'EMA si può provvedere a un ciclo vaccinale integrato, riconosciuto come equivalente: si può somministrare una dose di richiamo "booster" con vaccino a m-RNA (Comirnaty o Spikevax), a partire da 28 giorni e fino a un massimo di (180 gg) dal completamento del ciclo vaccinale primario. Superato il termine dei 6 mesi è possibile procedere con un ciclo vaccinale primario completo mediante vaccino a mRNA.

1.3 L'attuale copertura vaccinale in Italia e nel Mondo

Al 23 gennaio 2023 sono state somministrate in Italia 144.017.279 dosi totali di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 [23].

48.708.464 (90,21% della popolazione >12 anni) sono le persone che hanno completato il ciclo primario e sono state somministrate:

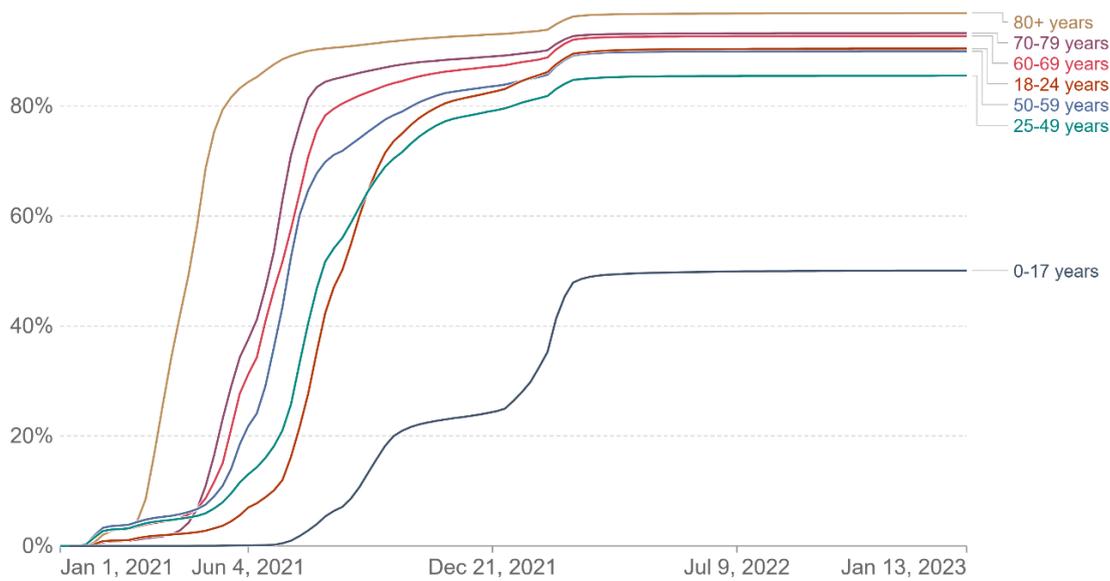
Dose aggiuntiva (1^a dose booster): 40.445.552 pari al 84,79 % della popolazione potenzialmente oggetto di dose aggiuntiva o booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi.

2^a dose booster: 5.835.144 pari al 30,52 % della popolazione potenzialmente oggetto di 2^a booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi.

3^a dose booster: 412.352 pari al 13,11 % della popolazione potenzialmente oggetto di 3^a dose booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica tra i 5e gli 11 anni, 1.409.316 bambini (38,55 % di tale popolazione) hanno ricevuto almeno una somministrazione e 1.291.163 bambini (35,32 % della popolazione) hanno completato il ciclo primario.

Fig.1 Percentuale di persone che hanno concluso il protocollo iniziale di vaccinazione anti-SARS-CoV-2 per età, Italia [23].



Source: Official data collated by Our World in Data OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY
 Note: In some territories, vaccination coverage may include non-residents (such as tourists and foreign workers) so per-capita metrics may exceed 100%.

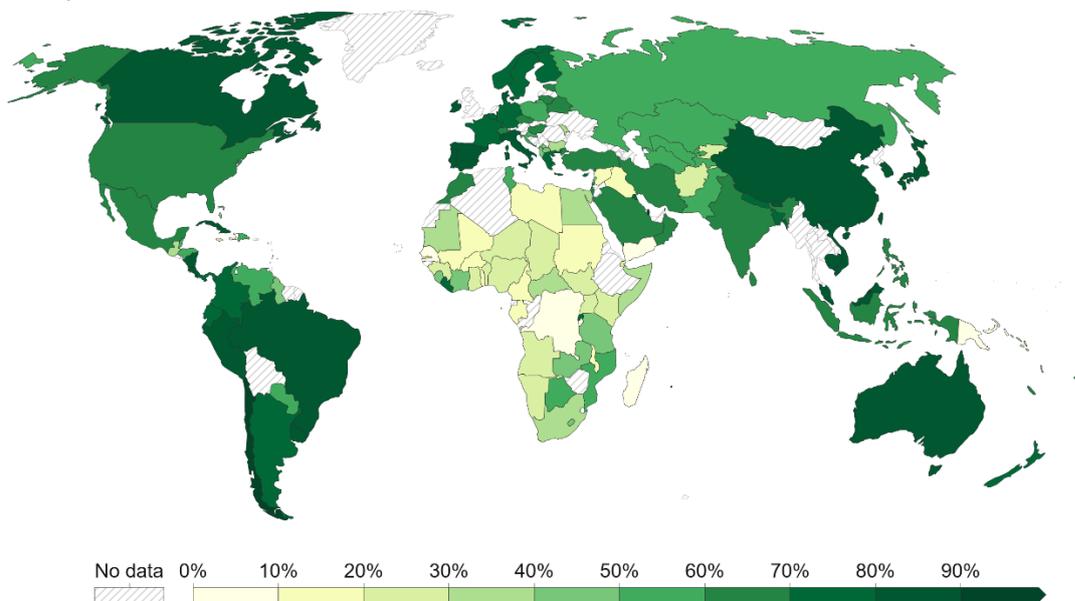
Il 69,3% della popolazione mondiale ha ricevuto almeno una dose di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19, 13,23 miliardi di dosi sono state amministrate a livello globale e 2 milioni di dosi sono amministrate giornalmente.

Il 26% della popolazione dei paesi a basso reddito ha ricevuto almeno una dose di vaccino.

Il 63,6% della popolazione mondiale ha completato il ciclo primario di vaccinazione. [24]

Fig.2 Percentuale di persone che hanno concluso il protocollo iniziale di vaccinazione anti-SARS-CoV-2 al 23/1/2023

Total number of people who received all doses prescribed by the initial vaccination protocol, divided by the total population of the country.



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 23 January 2023 OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY
 Note: Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update – 15 February 2021. ECDC: Stockholm; 2021.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021
3. Circolare del Ministero della Salute n. 41416-14/09/2021 “Indicazioni preliminari sulla somministrazione di dosi aggiuntivi e di dosi “booster” nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
4. Circolare del Ministero della Salute n. 43604–27/09/2021 “Avvio della somministrazione di dosi “booster” nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
5. Circolare del Ministero della Salute n.45886-8/10/2021 “Aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi aggiuntivi e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”.
6. Circolare del Ministero della Salute n. 51396-11/11/2021 “Aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi “booster” nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
7. Circolare del Ministero della Salute n. 1254-05/01/2022 “Estensione della raccomandazione della dose di richiamo (“booster”) a tutti i soggetti della fascia di età 12-15 anni, nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
8. Circolare del Ministero della Salute n. 53312-22/11/2021 “Aggiornamento indicazioni su intervallo temporale tra la somministrazione della dose “booster” (di richiamo) e il completamento del ciclo primario nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
9. Circolare del Ministero della Salute n. 59207-24/12/2021 “Aggiornamento delle indicazioni sull’intervallo temporale relativo alla somministrazione della dose “booster” (di richiamo) nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
10. Circolare del Ministero della Salute n. 21209-08/04/2022 “Indicazioni sulla somministrazione della seconda dose di richiamo (second booster) nell’ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19”
11. Circolare del Ministero della Salute n. 32264-11/07/2022 “Estensione della platea vaccinale destinataria della seconda dose di richiamo (second booster) nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19”
12. Circolare del Ministero della Salute n. 38309-07/09/2022 “Utilizzo dei vaccini a m-RNA nella formulazione bivalente Original/Omicron BA.1 nell’ambito campagna vaccinale anti-SARS-CoV-2/COVID-19”
13. Circolare del Ministero della Salute n. 40319-23/09/2022 “Aggiornamento delle indicazioni sull’utilizzo dei vaccini a m-RNA bivalenti.”
14. Circolare del Ministero della Salute n. 49733-09/12/2022 “Aggiornamento delle formulazioni bivalenti dei vaccini a m-RNA disponibili”

15. Circolare del Ministero della Salute n. 43189-17/10/2022 “Aggiornamento delle indicazioni sul richiamo con vaccini a RNA-bivalenti nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19”
16. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco (www.aifa.gov.it)
17. <https://covid19.trackvaccines.org/types-of-vaccines/>
18. Portale europeo delle informazioni sulla vaccinazione (www.vaccination-info.eu/it/covid-19/vaccini-contro-la-covid-19)
19. Circolare del Ministero della Salute n. 26246-11/06/2021 “Aggiornamento parere CTS vaccini”
20. Circolare del Ministero della Salute n. 27471-18/06/2021 “Completamento del ciclo vaccinale nei soggetti sotto i 60 anni che hanno ricevuto una prima dose di vaccino Vaxzevria e chiarimenti sulle modalità d’uso del vaccino Janssen. Aggiornamento note informative e specifico consenso informato”
21. Circolare del Ministero della Salute n.42957-23/09/2021 “equivalenza di vaccini anti SARS-CoV-2/COVID somministrati all’estero”
22. Circolare del Ministero della Salute n. 50269-04/11/2021 “indicazioni per la dose di richiamo in soggetti vaccinati all’estero con un vaccino non autorizzato da EMA”
23. www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini
24. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>