URGENTE

Ai Direttori Generali

e, per il loro tramite

a tutte le articolazioni interne

- *delle Aziende Sanitarie Locali*
- *delle Aziende Ospedaliero Universitarie*
- *degli IRCCS pubblici*
- *degli IRCCS/EE privati*

Al Coordinatore Rete Malattie Rare Puglia

Al Coordinatore Rete Oncologica Puglia

Al Coordinatore Rete Ematologica Puglia

Al Coordinatore Rete Nefrologica-Dialitica-Trapiantologica (ReNDiT) Puglia

Ai Referenti delle Reti Talassemia, Parkinson, T.A.O., Percorso nascita, Terapia del Dolore di Puglia

Alle Associazioni e Rappresentanze di Categoria:

- dei MMG/PLS
- delle Farmacie pubbliche e private convenzionate
- delle Strutture private accreditate

Agli Ordini Professionali

e, per conoscenza

Ai Componenti Cabina di Regia regionale Covid*Vacc* Al Referente regionale Flussi Covid-19

Ai Dirigenti delle Sezioni del Dipartimento

Al Dirigente Struttura Comunicazione Istituzionale Al Dirigente Sezione Protezione Civile regionale

Al Direttore Generale Aress Puglia

Al Presidente della Giunta Regionale

OGGETTO: **DGR 472/2021 – Piano Strategico Vaccinazione anti Covid-19 – Completamento schedule vaccinali anti SARS-CoV-2/COVID-19 in soggetti vulnerabili – Nota dell'Unità Completamento Campagna Vaccinale (UCCV) prot. 1002061 del 17 maggio 2022 – NOTIFICA – AGGIORNAMENTO INDICAZIONI OPERATIVE.**

Facendo seguito alla circolare di questo Dipartimento avente prot. AOO/005/0002909 del 20.04.2022, si trasmette la nota prot. 1002061 del 17 maggio 2022 (in allegato alla presente) con cui l'*Unità per il Completamento della Campagna Vaccinale e per l'adozione di altre misure di contrasto alla pandemia* (ex Struttura del Commissario Straordinario per l'Emergenza Covid-19) sollecita le Regioni ad assicurare un **rafforzamento degli interventi a livello territoriale finalizzati a promuovere il completamento delle schedule vaccinali anti SARS-CoV-2/COVID-19** nei confronti dei soggetti con **condizioni di particolare fragilità e con aumentato rischio di sviluppare malattia grave**.

Pertanto, si ribadisce che deve essere posta particolare attenzione all'offerta di vaccino anti SARS-CoV-2/COVID-19 secondo le indicazioni operative diramate mediante le circolari di questo Dipartimento, al fine di conseguire i più elevati livelli di **copertura dei soggetti *target* per la somministrazione della prima e della seconda dose di richiamo (*booster*)**.

A tal fine, l'organizzazione dell'offerta di vaccino anti SARS-CoV-2/COVID-19 deve essere coordinata, su base territoriale, dai Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Sanitarie Locali e deve essere assicurata da tutte le articolazioni delle Aziende Sanitarie Locali, delle Aziende Ospedaliero-Universitarie, degli I.R.C.C.S. pubblici, degli I.R.C.C.S./E.E. privati, dagli istituti di ricovero privati accreditati, dalle strutture residenziali e dai Nodi/Centri specialistici delle Reti di Patologia e della Rete Malattie Rare della Puglia in favore delle diverse categorie *target*.

Inoltre, deve essere garantita e sostenuta anche dai Medici dai Medici di Medicina Generale e dai Pediatri di Libera Scelta, sulla base di quanto concordato nelle sedute dei rispettivi CPR, nonché dalle Farmacie pubbliche e private convenzionate, sulla base di quanto previsto dall'art. 12 del decreto-legge 24.12.2021, n.221 convertito, con modificazioni, dalla legge 18.02.2022, n.11, nonché dalla deliberazione della Giunta Regionale 29.07.2021, n.1290 e dall'Atto Dirigenziale 6.8.2021, n.167.

Si richiamano, altresì, tutte le articolazioni e professionisti coinvolti nella campagna vaccinale ad assicurare che la registrazione dei dati di somministrazione avvenga entro la stessa giornata al fine di consentire il tempestivo aggiornamento, tra l'altro, dell'Anagrafe Nazionale Vaccini del Ministero della Salute nonché la piattaforma nazionale di monitoraggio della campagna di vaccinazione.

Si invitano, pertanto, i destinatari della presente a prendere atto di quanto qui comunicato e trasmesso affinché si proceda conseguentemente a fornire ampia informazione alla popolazione dei rispettivi territori, alla organizzazione delle attività e dei servizi al fine di assicurare la massima copertura di vaccinazione delle categorie *target*, nel rispetto delle linee di indirizzo impartite nazionali e regionali, finalizzate:

a) al rafforzamento delle campagne di informazione pubblica sulla utilità delle dosi aggiuntive, declinate per fasce di popolazioni a rischio, utilizzando il documento allegato alla nota UCCV qui trasmessa;

b) al coinvolgimento attivo di Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta per la vaccinazione degli assistiti appartenenti alle categorie *target*;

c) al rafforzamento del sistema di "chiamata attiva" dei singoli cittadini interessati alla somministrazione, da parte dei Centri/Nodi specialistici delle Reti di Patologia e della Rete Malattie Rare per i soggetti in carico alle rispettive Strutture nonché da parte dei Dipartimenti di Prevenzione per la popolazione generale.

Per quanto non espressamente indicato nella presente comunicazione, si deve far riferimento alle Circolari ministeriali, alle indicazioni della ex Struttura Commissariale nonché alle precedenti indicazioni già formulate da questo Dipartimento, laddove non in contrasto con quanto qui indicato.

Il Dirigente del Servizio
Promozione della Salute e Sicurezza nei luoghi di Lavoro
Nehludoff Albano

NEHLUDOFF ALBANO
20.05.2022 06:33:20 GMT+00:00

Il Dirigente della Sezione
Promozione della Salute e del Benessere
Onofrio Mongelli

Onofrio Mongelli
20.05.2022 08:46:19
GMT+01:00

Il Direttore del Dipartimento
Vito Montanaro

Vito Montanaro
20.05.2022 12:51:09
GMT+00:00

L'Assessore
alla Sanità, Benessere animale e Controlli
Rocco Palese

ROCCO PALESE
20.05.2022 15:53:43 GMT+01:00

UNITÀ PER IL COMPLETAMENTO DELLA CAMPAGNA VACCINALE E
PER L'ADOZIONE DI ALTRE MISURE DI CONTRASTO ALLA PANDEMIA
Via XX settembre, 11 - 00187 Roma

Allegati: 1 (uno);
Annessi: 1 (uno);

OGGETTO: Completamento delle schedule vaccinali anti Sars CoV2 in soggetti vulnerabili.

A ELENCO INDIRIZZI IN ALLEGATO

^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^^

1. L'evoluzione del quadro epidemiologico mostra una aumentata circolazione del virus SARS-CoV-2 con varianti caratterizzate da maggiore diffusività e minore gravità di espressione clinica. In Italia, in particolare, l'infezione impatta su una popolazione quasi completamente vaccinata, tutelata da una risposta anticorpale che protegge comunque rispetto allo sviluppo della malattia grave, come testimoniato dall'andamento dei ricoveri ospedalieri per COVID.

2. Le attuali indicazioni ministeriali per la c.d. "terza dose" (dosi addizionali e dosi *booster*) e la c.d. "quarta dose" (*second booster*) - come da annesa Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità - ne prevedono la somministrazione in specifiche categorie di cittadini in relazione alla presenza di condizioni di particolare fragilità e al rischio di sviluppo di malattia grave, nei quali ogni intervento di rafforzamento immunitario contribuisce a incrementare le difese. Rispetto alle citate indicazioni, si registra, diversamente, una ancora insufficiente adesione alla schedula vaccinale proposta, che delinea il rischio concreto di lasciare esposti allo sviluppo di malattia grave i soggetti più vulnerabili. Questa evenienza, oltre a compromettere la salute dei singoli, mette sistematicamente a rischio le strutture ospedaliere, impegnate, attualmente, nel recupero del trattamento delle patologie differite causa pandemia.

3. In tale contesto, acclarata la capacità dei richiami vaccinali di aumentare significativamente la protezione immunitaria, si sollecitano le Regioni/PA a:
   - rafforzare con immediatezza le campagne di informazione pubblica sulla utilità delle dosi aggiuntive, declinate per fasce di popolazioni a rischio;
   - coinvolgere direttamente e senza indugi i medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta nella campagna vaccinale;
   - rafforzare da subito il sistema della "chiamata attiva" dei singoli cittadini interessati alla somministrazione.

Il Segretario Generale del Ministero
della Salute
Dott. Giovanni LEONARDI

Il Direttore
Magg. Gen. Tommaso PETRONI

Firmato digitalmente da/Signed by:
TOMMASO PETRONI
In data/On date:
martedì 17 maggio 2022 07:28:33

Documento non idoneo alla verifica della firma digitale.
Document not suitable for digital signature verification.

Efficacia della somministrazione della quarta dose di vaccino anti-COVID-19 nella popolazione generale

Popolazione anziana

Le principali evidenze sulla sicurezza ed efficacia della quarta dose di vaccino anti COVID-19 provengono da Israele e dal Regno Unito.

Il primo studio che ha fornito dati di efficacia sul campo proviene da uno studio osservazionale condotto in Israele. Gli autori hanno preso in esame i dati relativi all'intera popolazione over 60 eleggibile per la quarta dose (oltre un milione di persone) nel periodo compreso tra il 15 e il 27 gennaio 2022, quando la variante Omicron era dominante. In questo studio la quarta dose ha mostrato un'efficacia nel prevenire le infezioni, in chi aveva ricevuto la somministrazione da oltre 12 giorni rispetto a chi l'aveva ricevuta tra 3 e 7 giorni e chi non l'aveva ricevuta, di un fattore di 2.0 (95% CI, 2.0 to 2.1) e 1.9 (95% CI, 1.8 to 2.0) rispettivamente. L'efficacia nel prevenire le forme severe di malattia invece è risultata superiore di un fattore di 4.3 (95% CI, 2.4 to 7.6) e 4.0 (95% CI, 2.2 to 7.5) rispettivamente.[1] [2] Secondo gli autori, il margine di efficacia che emerso dallo studio potrebbe rappresentare una grande protezione per le fasce della popolazione più vulnerabile.

Più di recente, l'efficacia della quarta dose è stata valutata da uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine il 28 aprile 2022. Anche questo studio è stato condotto in Israele, nel periodo tra il 3 gennaio e il 18 febbraio 2022. Gli autori hanno valutato l'efficacia della quarta dose confrontandola con quella della terza dose, ricevuta da oltre 4 mesi, in soggetti di oltre 60 anni. L'analisi primaria è stata condotta su un campione di 182 122 coppie di confronto. L'efficacia vaccinale di campo, nei 7-30 giorni dopo la somministrazione, è risultata essere del 45% (IC95%: 44%-47%) nei confronti delle infezioni, del 55%(IC95%:53%-58%) nei confronti delle forme sintomatiche, 68% (IC95%:59%-74%) nei confronti dei ricoveri, 62%(IC95%:50%-74%) per le forme severe di malattia, 74% (IC95%:50%-90%) nel prevenire i decessi. In termini di rischio assoluto, nel gruppo dei vaccinati con terza dose i ricoveri si sono verificati con un'incidenza di 266,7 per 100 000 persone, rispetto a 86,6 eventi per 100 000 nei soggetti vaccinati con quarta dose[3].

Evidenze recenti derivano anche dai dati di un trial controllato multicentrico, in cieco, condotto nel Regno Unito (COV-BOOST) e pubblicato il 9 maggio su *The Lancet of Infectious Diseases*. Anche in questo è stata confrontata l'efficacia della terza dose di Comirnaty (Pfizer/BioNTech) con quella della quarta dose in un rapporto 1:1. La quarta dose è stata assegnata casualmente al vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech) e Spikevax (Moderna). Nei 166 soggetti arruolati (età media 70 e 86 anni) si è verificato un marcato aumento delle IgG anti-spike a due settimane dopo la quarta dose (incremento della media geometrica di 12.9 e 15.9 volte) e della risposta

[1] Bar-On, Y. M. et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. May 5, 2022. N Engl J Med 2022; 386:1712-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2201570. Disponibile a: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201570

[2] https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/

[3] Ori Magen, M.D., Jacob G. Waxman, M.D., Maya Makov-Assif, M.D., Roni Vered, M.D., et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med 2022; 386:1603-1614 DOI: 10.1056/NEJMoa2201688

dei linfociti T. In termini di sicurezza, l'evento più frequentemente riportato era il dolore locale, mentre nessuno evento avverso serio è stato correlato alla vaccinazione.

Al mese di maggio 2022, non è ancora possibile disporre di dati italiani relativi all'efficacia vaccinale della quarta dose, sia per il basso numero di dosi somministrate sia per la difficoltà a valutare correttamente i suscettibili a causa della elevata circolazione del virus che ha indotto malattia soprattutto nella popolazione dei non vaccinati e persino reinfezioni (al momento pari al 5%). . Tuttavia, sulla base dei dati presenti in letteratura e di stime preliminari (non pubblicate) è verosimile attendersi che possa esservi un impatto positivo della quarta dose anche sulla popolazione italiana anziana. Le attuali stime preliminari dell'Istituto Superiore di Sanità, ovvero stime basate su dati non consolidati e pertanto suscettibili di modifica, mostrano come anche in Italia, nel periodo di elevata diffusione della variante omicron (gennaio-marzo 2022), siano riscontrabili sia un aumento dell'efficacia (sia per infezione che per malattia) dopo la somministrazione della dose booster/aggiuntiva (in tutte le età ma in particolare negli over 80), sia una progressiva riduzione dell'efficacia vaccinale nel corso del tempo (in particolare in soggetti giovani con fattori di fragilità o operatori sanitari). Questi dati, associati alla constatazione dell'elevata diffusione comunitaria della variante omicron di Sars-CoV-2, suggeriscono l'importanza della somministrazione la quarta dose alla popolazione anziana e/o fragile.

Operatori sanitari

Relativamente agli operatori sanitari, le evidenze principali derivano da un piccolo studio non randomizzato condotto in Israele su operatori sanitari in cui sono state indagate la sicurezza e l'efficacia della quarta dose di Corminaty o di Spikevax[4,5]. Lo studio ha valutato l'efficacia della quarta dose in 274 operatori sanitari (con titolo anticorpale IgG a tempo 0 ≤700 BAU, 40-percentile) confrontandola con quella riscontrata in un gruppo di controllo di 426 persone appaiate per età. La quarta dose ha portato ad un incremento di 9-10 volte il titolo delle IgG e dei titoli neutralizzanti e un incremento di 8 volte della capacità neutralizzante virus vivo nei confronti della variante Omicron B.1.1.529. Nonostante il piccolo campione, gli autori hanno provato a stimare l'efficacia vaccinale. In questo studio è stata riscontrata una efficacia contro le forme sintomatiche del 43% per il Comirnaty e del 31% per Spikevax, e un'efficacia del 30% e del 11%, rispettivamente, per le infezioni. In termini di sicurezza, eventi avversi sistemici e locali sono stati riportati nel 40% e 80% dei casi rispettivamente, senza però eventi avversi significativi. Da questo studio emerge come la quarta dose possa essere efficace nell'aumentare i titoli anticorpali neutralizzanti ma in maniera analoga alla terza dose. Sembra inoltre che il sottile margine di efficacia della quarta dose rispetto alla terza possa essere dovuto, almeno in parte, alla variante Omicron, la quale sarebbe meno suscettibile all'azione degli anticorpi neutralizzanti.[6] I risultati di questo trial andrebbero comunque valutati alla luce del ridotto campione preso in esame e quindi del possibile margine di errore.

[4] Regev-Yochay, G. et al. 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948 (2022).

[5] Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against OmicronApril 7, 2022. N Engl J Med 2022; 386:1377-1380. DOI: 10.1056/NEJMc2202542

[6] Mallapaty S., Fourth dose of COVID vaccine offers only slight boost against Omicron infection. Nature, News, 23 Feb 2022. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-00486-9

Raccomandazioni in altri Paesi

Al momento, la necessità di somministrare una quarta dose alla popolazione generale è presa in considerazione da alcuni Paesi nel mondo.
Il primo paese ad offrire la quarta dose è stato Israele che da gennaio 2022 ne ha raccomandato la somministrazione a tutti gli individui over 60 e agli operatori sanitari[7,8 9].
ECDC e l'EMA, a partire dal 6 aprile, affermano che è troppo presto per pensare di raccomandare la quarta dose alla popolazione generale ma che ci sono evidenze sufficienti per somministrarla prioritariamente la popolazione anziana e più fragile[10].

Gli Stati Uniti hanno reso elegibile per il secondo booster per i soggetti sopra i 50anni e i fragili[11]. Anche il Canada ha inserito delle raccomandazioni negli over 60 per il secondo booster[12]
Anche in Europa, diversi Paesi hanno raccomandato la somministrazione nei primi mesi del 2022. È il caso, per esempio, della Francia[13] che consiglia la quarta dose negli over 80 a partire da marzo 2022, o della Germania[14,15] che include tutti i soggetti a partire dai 70 anni o che sono ricoverati in strutture sanitarie e gli operatori sanitari con tempistiche differenti a seconda della somministrazione della prima dose booster. Anche la Svezia[16] raccomanda la quarta dose negli over 80, nei soggetti che vivono in strutture per anziani e nei soggetti che ricevono cure domiciliari. L'Irlanda dai 65 anni in su e ai soggetti fragili[17], mentre la Finlandia dagli 80 in su e ai fragili[18].'

[7] Talha Khan Burki Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel - The Lancet Respiratory Medicine. NEWS| VOLUME 10, ISSUE 2, E19, FEBRUARY 01, 2022 January 11, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00010-8
[8] https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/
[9] https://corona.health.gov.il/en/testing-lobby/risk-groups/
[10] ECDC- EMA. OVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. Disponibile a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/covid-19-joint-statement-ecdc-ema-administration-fourth-dose-mrna-vaccines_.pdf
[11] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html
[12] https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf
[13] https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins
[14] https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-02-03.html
[15] https://www.politico.eu/article/germany-recommends-fourth-vaccine-vulnerable-exposed-groups/
[16] Who will be vaccinated when? - Krisinformation.se
[17] https://www.hse.ie/eng/services/news/newsfeatures/covid19-updates/covid-19-vaccine-materials/covid-19-vaccine-information-accessible-and-easy-read-formats/large-print-information-about-your-second-booster.pdf
[18] https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus/getting-vaccinated-against-covid-19-how-why-and-when-