



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 aggiuntive e dosi *booster*) e la c.d. "quarta dose" (*second booster*) - come da annessa 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

# 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.<sup>1 2</sup> 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<sup>3</sup>.

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

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/>

<sup>3</sup> 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 Comirnaty o di Spikevax<sup>4,5</sup>. Lo studio ha valutato l'efficacia della quarta dose in 274 operatori sanitari (con titolo anticorpale IgG a tempo 0  $\leq$  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.<sup>6</sup> I risultati di questo trial andrebbero comunque valutati alla luce del ridotto campione preso in esame e quindi del possibile margine di errore.

---

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron April 7, 2022. N Engl J Med 2022; 386:1377-1380. DOI: 10.1056/NEJMc2202542

<sup>6</sup> 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<sup>7,8 9</sup>.

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<sup>10</sup>.

Gli Stati Uniti hanno reso elegibile per il secondo booster per i soggetti sopra i 50anni e i fragili<sup>11</sup>. Anche il Canada ha inserito delle raccomandazioni negli over 60 per il secondo booster<sup>12</sup>

Anche in Europa, diversi Paesi hanno raccomandato la somministrazione nei primi mesi del 2022. È il caso, per esempio, della Francia<sup>13</sup> che consiglia la quarta dose negli over 80 a partire da marzo 2022, o della Germania<sup>14,15</sup> 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<sup>16</sup> 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<sup>17</sup>, mentre la Finlandia dagli 80 in su e ai fragili<sup>18</sup>.

---

<sup>7</sup> 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](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00010-8)

<sup>8</sup> <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/>

<sup>9</sup> <https://corona.health.gov.il/en/testing-lobby/risk-groups/>

<sup>10</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/covid-19-joint-statement-ecdc-ema-administration-fourth-dose-mrna-vaccines_.pdf)

<sup>11</sup> <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>

<sup>12</sup> [https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19\\_vaccine\\_third\\_dose\\_recommendations.pdf](https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf)

<sup>13</sup> <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>

<sup>14</sup> [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM\\_2022-02-03.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2022-02-03.html)

<sup>15</sup> <https://www.politico.eu/article/germany-recommends-fourth-vaccine-vulnerable-exposed-groups/>

<sup>16</sup> Who will be vaccinated when? - Krisinformation.se

<sup>17</sup> <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>

<sup>18</sup> <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->

**ELENCO INDIRIZZI**

|   |                                                                                                                                                                                   |                   |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| A | PRESIDENTE DELLA REGIONE ABRUZZO<br><a href="mailto:presidenza@pec.regione.abruzzo.it">presidenza@pec.regione.abruzzo.it</a>                                                      | <u>L'AQUILA</u>   |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE BASILICATA<br><a href="mailto:presidente.giunta@cert.regione.basilicata.it">presidente.giunta@cert.regione.basilicata.it</a>                             | <u>POTENZA</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE CALABRIA<br><a href="mailto:presidente@pec.regione.calabria.it">presidente@pec.regione.calabria.it</a>                                                   | <u>CATANZARO</u>  |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE CAMPANIA<br><a href="mailto:capo.gab@pec.regione.campania.it">capo.gab@pec.regione.campania.it</a>                                                       | <u>NAPOLI</u>     |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA<br><a href="mailto:segreteriapresidente@postacert.regione.emilia-romagna.it">segreteriapresidente@postacert.regione.emilia-romagna.it</a> | <u>BOLOGNA</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA<br><a href="mailto:regione.friuliveneziagiulia@certregione.fvg.it">regione.friuliveneziagiulia@certregione.fvg.it</a>              | <u>TRIESTE</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE LAZIO<br><a href="mailto:protocollo@regione.lazio.legalmail.it">protocollo@regione.lazio.legalmail.it</a>                                                | <u>ROMA</u>       |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE LIGURIA<br><a href="mailto:protocollo@pec.regione.liguria.it">protocollo@pec.regione.liguria.it</a>                                                      | <u>GENOVA</u>     |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE LOMBARDIA<br><a href="mailto:presidenza@pec.regione.lombardia.it">presidenza@pec.regione.lombardia.it</a>                                                | <u>MILANO</u>     |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE MARCHE<br><a href="mailto:regione.marche.protocollogiunta@emarche.it">regione.marche.protocollogiunta@emarche.it</a>                                     | <u>ANCONA</u>     |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE MOLISE<br><a href="mailto:regionemolise@cert.regione.molise.it">regionemolise@cert.regione.molise.it</a>                                                 | <u>CAMPOBASSO</u> |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE PIEMONTE<br><a href="mailto:gabinettopresidenza-giunta@cert.regione.piemonte.it">gabinettopresidenza-giunta@cert.regione.piemonte.it</a>                 | <u>TORINO</u>     |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE PUGLIA<br><a href="mailto:segreteriageneralepresidente@pec.rupar.puglia.it">segreteriageneralepresidente@pec.rupar.puglia.it</a>                         | <u>BARI</u>       |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE SARDEGNA<br><a href="mailto:presidenza@pec.regione.sardegna.it">presidenza@pec.regione.sardegna.it</a>                                                   | <u>CAGLIARI</u>   |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE SICILIA<br><a href="mailto:presidente@certmail.regione.sicilia.it">presidente@certmail.regione.sicilia.it</a>                                            | <u>PALERMO</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE TOSCANA<br><a href="mailto:regionetoscana@postacert.toscana.it">regionetoscana@postacert.toscana.it</a>                                                  | <u>FIRENZE</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE UMBRIA<br><a href="mailto:regione.giunta@postacert.umbria.it">regione.giunta@postacert.umbria.it</a>                                                     | <u>PERUGIA</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE VALLE D'AOSTA<br><a href="mailto:gabinetto_presidenza@pec.regione.vda.it">gabinetto_presidenza@pec.regione.vda.it</a>                                    | <u>AOSTA</u>      |
|   | PRESIDENTE DELLA REGIONE VENETO<br><a href="mailto:protocollo.generale@pec.regione.veneto.it">protocollo.generale@pec.regione.veneto.it</a>                                       | <u>VENEZIA</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO<br><a href="mailto:praesidium.presidenza@pec.prov.bz.it">praesidium.presidenza@pec.prov.bz.it</a>                                  | <u>BOLZANO</u>    |
|   | PRESIDENTE DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO<br><a href="mailto:segret.generale@pec.provincia.tn.it">segret.generale@pec.provincia.tn.it</a>                                     | <u>TRENTO</u>     |

e, per conoscenza:

MINISTRO DELLA SALUTE

[gab@postacert.sanita.it](mailto:gab@postacert.sanita.it)

ROMA

MINISTRO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE AUTONOMIE

[affariregionali@pec.governo.it](mailto:affariregionali@pec.governo.it)

ROMA

PRESIDENTE DELLA CONFERENZA DELLE REGIONI

[conferenza@regioni.it](mailto:conferenza@regioni.it)

ROMA

CAPO DIPARTIMENTO DELLA PROTEZIONE CIVILE

[protezionecivile@pec.governo.it](mailto:protezionecivile@pec.governo.it)

ROMA