

Mariarosanna De Fina, Janette Monzillo, Francesca Angelini, Barbara Andria, Francesca Francavilla, Daniela Scala  
Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

## Vaccini anti-COVID-19: opportunità e ruolo del farmacista ospedaliero

### INTRODUZIONE

In poco più di un anno la malattia da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), ormai nota come COVID-19, ha colpito 98 milioni di persone causando oltre 2 milioni di morti nel mondo,<sup>1</sup> con 3.238.394 casi in Italia e 102.499 decessi (tasso letalità 3,17%).<sup>2</sup> L'11 marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dopo aver valutato i livelli di gravità e la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2, ha dichiarato che l'epidemia di COVID-19 può essere considerata una pandemia.<sup>3</sup> Le conseguenze mediche, economiche e sociali sono tutt'ora devastanti.<sup>4</sup> I coronavirus sono virus a RNA a filamento positivo con il genoma racchiuso all'interno della proteina nucleocapside (N) e avvolto dalla proteina di membrana (M), dalla proteina dell'involucro (E) e dalla proteina *spike* (S).<sup>5</sup> Gli attuali approcci terapeutici ad azione antivirale, antinfiammatoria e immunomodulatoria sono ancora in fase di sviluppo e richiedono un approfondimento da parte delle autorità regolatorie per la valutazione complessiva della loro efficacia e sicurezza. Pertanto, la prevenzione dell'infezione attraverso la vaccinazione gioca un ruolo fondamentale nella riduzione della trasmissione del virus SARS-CoV-2 e, ad oggi, rappresenta la migliore speranza per la salute pubblica. Si presuppone che soltanto una vaccinazione efficace possa mobilitare le risposte immunitarie innate e adattative e fornire una protezione contro le forme gravi di malattia da COVID-19.<sup>6</sup>

Dall'invenzione del vaccino contro il vaiolo, i vaccini hanno notevolmente ridotto la prevalenza delle malattie ovunque nel mondo.<sup>7</sup> L'OMS ha dichiarato che, ad oggi, la vaccinazione è in grado di prevenire 2-3 milioni di morti ogni anno.<sup>6</sup> I vaccini odierni, infatti, proteggono milioni di persone in tutto il mondo dalle malattie infettive. Lo sviluppo di un vaccino con buone caratteristiche di sicurezza ed efficacia contro il SARS-CoV-2 virus è stato posto, sin dall'inizio di questa pandemia, come obiettivo strategico prioritario per le strutture governative di tutto il mondo e diverse aziende farmaceutiche hanno attivato sperimentazioni di diversi prototipi di vaccini.<sup>8</sup>

### VACCINI: TIPOLOGIE E ITER DI APPROVAZIONE

La *Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations* (CEPI), organizzazione internazionale con lo scopo di promuovere lo sviluppo e lo stoccaggio di vaccini contro microorganismi in grado di causare nuove e spaventose epidemie, sta coordinando numerosi progetti per la preparazione di vaccini contro il virus SARS-CoV-2. Le strategie adottate risultano diversificate tra loro,<sup>5-9</sup> anche se i ricercatori si sono orientati su sei tipologie di vaccino:

- Vaccino a RNA, basato su una sequenza di RNA messaggero (mRNA) o un RNA autoreplicante, sintetizzata in laboratorio che, una volta iniettata

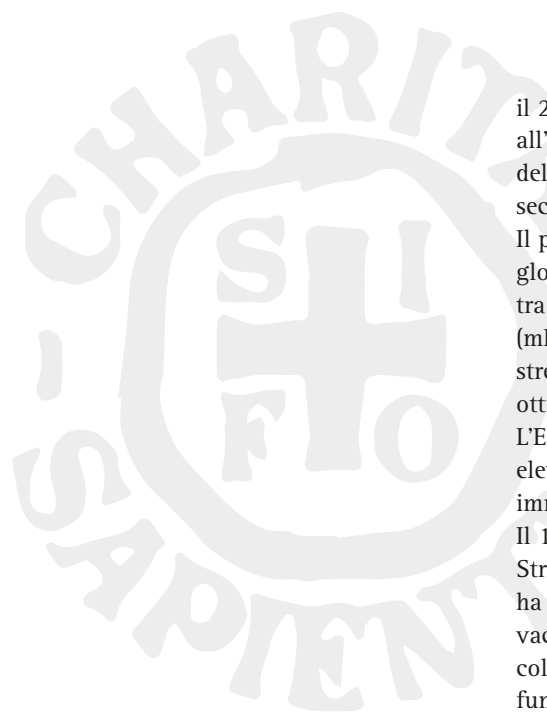


nell'organismo umano, fornisce l'informazione genetica per la proteina S, inducendo così le cellule a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria;

- Vaccino a DNA, basato su plasmidi modificati attraverso un procedimento biotecnologico in modo da trasportare geni che codificano, in genere, per la proteina S che, una volta iniettata nell'organismo umano, induce le cellule a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (come i vaccini per l'epatite B e per il meningococco B);
- Vaccino ad antigeni purificati, contenente proteine o frammenti di proteine del capsido virale codificate a partire da sequenze di RNA virale prodotte in laboratorio. Iniettati nell'organismo, combinati con sostanze che esaltano la risposta immunitaria, questi antigeni sono in grado di indurre la risposta anticorpale da parte dell'individuo. Un esempio di questa tipologia sono i vaccini contenenti gli antigeni dei batteri che causano la pertosse, la meningite e quelli contenenti gli antigeni del virus dell'influenza definito "a sub-unità";
- Vaccino proteico ricombinante, basato sulla proteina S, su *receptor binding domain* (RBD) o su particelle simili a virus (VLP);
- Vaccino virale inattivato, prodotto coltivando il virus SARS-CoV-2 in colture cellulari ed inattivandolo con sostanze chimiche, con il calore o con le radiazioni. Il virus inattivato include l'intero virione che causa la malattia; le parti antigeniche inducono nella persona sottoposta a vaccinazione una risposta immunologica specifica contro il patogeno. Tra i vantaggi si riscontrano un basso costo di produzione e un'elevata sicurezza. Con questa metodica vengono prodotti, ad esempio, i vaccini contenenti i virus di epatite A, poliomielite e influenza definito "split" o "a virus frammentato";
- Vaccino a vettore virale non replicante, tipicamente basato su un virus esistente, come l'adenovirus, stabile e non replicante, per trasportare materiale genetico oppure uno o più antigeni che inducono immunità cellulo-mediata, oltre ad una risposta immunitaria umorale. I vaccini vettoriali sono caratterizzati da una forte immunogenicità e sicurezza. Attualmente esistono oltre 50 sottotipi di adenovirus umano. L'adenovirus di scimpanzé, usato nel caso del vaccino ChAdOx1, rappresenta un'alternativa al vettore di adenovirus umano per la sua sicurezza e la mancanza di immunità persistente negli esseri umani.<sup>3,10-12</sup>

Generalmente lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo, che necessita dai sette ai dieci anni, durante i quali le ricerche vengono condotte a tappe successive. I trial clinici richiedono molti test su migliaia di persone e, normalmente, iniziano dopo 2-5 anni dalle iniziali ricerche sulla risposta immunitaria, cui si aggiungono due anni di prove precliniche che coinvolgono la sperimentazione animale. In Europa, quando un'azienda farmaceutica ritiene di essere in grado di dimostrare la qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto per una specifica indicazione terapeutica sottopone all'European Medicines Agency (EMA) una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio. Solo dopo l'approvazione dell'EMA e autorizzazione da parte della Commissione Europea, l'azienda inizia il processo di produzione su ampia scala.<sup>10-13</sup>

Da quando, l'11 gennaio 2020, è stata pubblicata la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2, scienziati, industrie e altre organizzazioni in tutto il mondo hanno collaborato per sviluppare il primo possibile vaccini sicuri ed efficaci contro il virus. Poiché i virus SARS-CoV-2 agiscono utilizzando la proteina S, tutti i vaccini sono stati messi a punto per indurre una risposta che la blocca, impedendo, così, l'infezione delle cellule dell'ospite.<sup>7</sup> Gli studi sui vaccini contro il COVID-19 sono iniziati nella primavera 2020 e, in meno di un anno,



il 21 dicembre 2020, l'EMA ha raccomandato di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata al primo vaccino ad mRNA, *Comirnaty*, della ditta BioNTech/Pfizer. Subito dopo, il 6 gennaio 2021, ne ha concessa una seconda per il vaccino a mRNA prodotto dalla ditta Moderna.<sup>14-16</sup>

Il processo di sviluppo ha subito un'accelerazione senza precedenti a livello globale, ma nessuna tappa è venuta meno, grazie al concorso di diversi fattori tra cui: ricerche già condotte in passato sulla tecnologia a RNA messaggero (mRNA), ingenti risorse umane ed economiche messe a disposizione in tempi stretti, conduzione parallela delle varie fasi di sperimentazione e di studio e ottimizzazione della parte burocratica/amministrativa.<sup>6</sup>

L'EMA ha valutato i vaccini contro il COVID-19 sulla base degli stessi standard elevati di qualità, sicurezza ed efficacia applicati a tutti gli altri farmaci da immettere sul mercato.<sup>10-13</sup>

Il 14 dicembre 2020, in accordo con il Ministero della Salute e il Commissario Straordinario per l'Emergenza COVID-19, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha istituito il Comitato Scientifico per la Sorveglianza Post-Marketing dei vaccini COVID-19, con l'obiettivo di coordinare le attività di farmacovigilanza e collaborare al Piano vaccinale relativo all'epidemia da COVID-19, svolgendo una funzione strategica di supporto scientifico all'AIFA, al Ministero della Salute e al Servizio Sanitario Nazionale.<sup>15</sup>

Secondo l'OMS al 22 gennaio 2021, erano in corso di sviluppo ben 237 vaccini, 173 in fase pre-clinica e 64 in fase clinica.<sup>8</sup>

Fino ad ora, in Europa ne sono stati autorizzati ben 4 (Tabella 1):

- due vaccini ad mRNA, il primo, *Comirnaty*, prodotto dalla ditta *BioNTech/Pfizer*, il secondo *Moderna* prodotto da Moderna;
- due vaccini a vettore virale non replicante, COVID-19 Vaccine Astrazeneca, prodotto da AstraZeneca/Università di Oxford approvato da EMA il 29 gennaio 2021; il secondo, unico al momento monodose, sviluppato da Janssen e approvato da EMA il 11 marzo 2021.

### COMIRNATY PFIZER BIONTECH

*Comirnaty* ha dimostrato efficacia negli studi pre-clinici nel prevenire o ridurre lo shedding virale dopo l'infezione sperimentale su macachi Rhesus. Negli studi di fase 1 e 2 è stato dimostrato che il titolo di anticorpi neutralizzanti prodotti dai volontari vaccinati era simile a quello riscontrato nei pazienti convalescenti. Le risposte anticorpali neutralizzanti sono state generalmente più alte nei soggetti tra 18 a 55 rispetto agli anziani (65-85 anni). Lo studio di fase 3 condotto su 43.548 individui di età pari o superiore a 16 anni, che prevedeva una prima dose di vaccino o placebo ed una seconda dose di somministrazione 21 giorni dopo, ha dimostrato un'efficacia delle due dosi di vaccino pari 95% (IC 95%= 90,3%-97,6%), senza rilevare alcuna differenza clinica significativa in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con una o più comorbidità (asma, indice di massa corporea > 30 kg/m<sup>2</sup>, malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).<sup>16,18-20</sup>

Tra le reazioni avverse più frequenti che sono state rilevate finora, possono essere riportate: dolore in sede di iniezione (>80%); stanchezza (>60%); cefalea (>50%); mialgia e brividi (>30%); artralgia (>20%); piressia e tumefazione in sede di iniezione (>10%), con una maggiore frequenza dopo la somministrazione della seconda dose. Tra gli effetti non comuni sono stati registrati linfadenopatia, insonnia, dolore ad un arto, malessere e prurito in sede di iniezione e, come effetto raro, paralisi facciale periferica acuta in 4 pazienti, in uno 37 giorni dopo

la prima dose e negli altri 3 dopo 3, 9 e 48 giorni la seconda dose. Gli eventi segnalati sono insorti prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo.<sup>19</sup>

### COVID-19 VACCINE MODERNA MRNA-1273

Sviluppato grazie anche al finanziamento della Biomedical Advanced Research and Development Authority e del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, era stato già approvato a dicembre, con procedura di emergenza, dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense.<sup>21</sup>

L'autorizzazione del COVID-19 Vaccine Moderna si è basata principalmente sui dati raccolti nell'ambito del COVE trial, studio clinico di fase 3, randomizzato vs placebo, controllato in cieco, che è stato progettato in collaborazione con la FDA, il National Institutes of Health (NIH), Pharmaceutical Product Development (PPD) e Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), compreso il COVID-19 Prevention Network (CoVPN) del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), nell'ambito dell'operazione Warp Speed, (OWS) una partnership pubblico-privata avviata dal governo degli Stati Uniti per facilitare ed accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini, terapie e sistemi diagnostici per contrastare il COVID-19.<sup>22</sup>

I risultati del COVE trial sono stati presentati il 30 dicembre 2020 sul New England Journal of Medicine: lo studio ha coinvolto 99 centri sull'intero territorio statunitense e arruolato 30.420 volontari, di cui di 7.000 con età superiore ai 65 anni, e 5.000 under 65 affetti da malattie croniche (diabete, grave obesità, malattie cardiache) che aumentavano il rischio di malattia COVID-19 grave. L'endpoint primario era la prevenzione della malattia da Covid-19 con insorgenza almeno 14 giorni dopo la seconda iniezione nei partecipanti che non erano stati precedentemente infettati da SARS-CoV-2; mentre gli endpoint secondari includevano la prevenzione della malattia grave COVID-19 e la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2.<sup>23</sup>

Tra il 27 luglio e il 23 ottobre 2020, oltre il 96% dei partecipanti hanno ricevuto entrambe le dosi e sono stati inclusi nell'analisi ed il 2,2% aveva prove (sierologiche, virologiche o entrambe) di infezione da SARS-CoV-2 al basale. Al 25 novembre 2020, il follow-up mediano dei partecipanti (47,3% donne, ed età media di 51,4 anni) era di 64 giorni dalla seconda dose. Complessivamente, la malattia sintomatica di Covid-19 è stata confermata in 185 partecipanti del gruppo placebo (56,5/1000 persone-anno; CI95%= 48,7-65,3) e in 11 partecipanti al gruppo mRNA-1273 (3,3/1000 persone-anno; anni; CI95% = 1,7- 6,0). Il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'efficacia del 94,1% nel prevenire la malattia da Covid-19, inclusa la forma grave (CI95%= 89,3-96,8%; p <0,001) (Figura 1).<sup>22, 23</sup>

Efficacia simile si è riscontrata nelle principali analisi secondarie, inclusa la valutazione 14 giorni dopo la prima dose, stratificazione dei partecipanti per età (maggiore/uguale o inferiore a 65 anni) e presenza di co-morbidità (malattie polmonari croniche, malattie cardiache, obesità grave, diabete, malattie epatiche, positività ad HIV), oltre che per sesso ed etnia.

Gli effetti indesiderati più comuni sono stati dolore nel sito di iniezione (92%), affaticamento (70%), mal di testa (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), brividi (45,4%), nausea/vomito (23%), ingrossamento e dolenzia dei linfonodi ascellari nello stesso braccio dell'iniezione (19,8%), febbre (15,5%), gonfiore (14,7%) e arrossamento nel sito di iniezione (10%). Le reazioni sono state generalmente di intensità lieve o moderata e si sono risolte entro pochi giorni

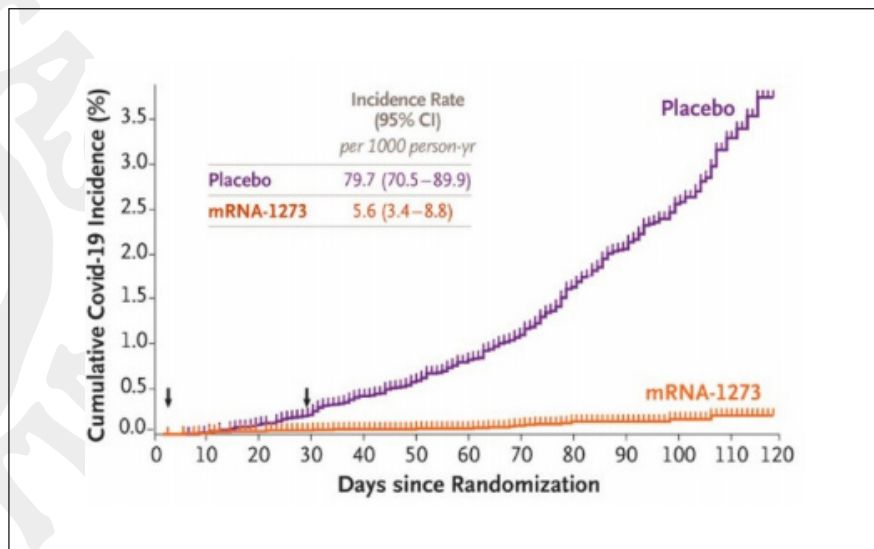


Figura 1. Risultati dello studio COVE.<sup>23</sup>

dalla vaccinazione, più frequenti dopo la seconda dose e nei più giovani (<65 anni) rispetto ai partecipanti di età ≥ 65 anni.

La frequenza degli eventi avversi più severi è stata comparabile tra il gruppo di controllo (1,3%) e quello che ha ricevuto il vaccino (1,5%). In meno dello 0,5% dei casi, in entrambi i gruppi, gli eventi avversi sono stati tali da impedire la somministrazione della seconda dose. Non si registrano casi di patologie respiratorie associate al vaccino. Inoltre, si sono verificati 2 decessi tra i vaccinati (uno per arresto cardio-polmonare e uno per suicidio) e 3 nel gruppo di controllo (per perforazione intraddominale, arresto cardio-polmonare e sindrome infiammatoria sistemica grave in un paziente leucemico).<sup>23,24</sup>

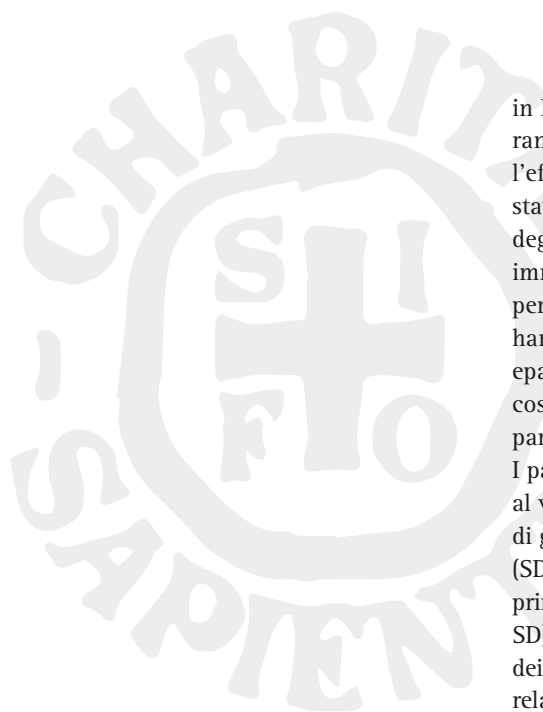
I dati sull'uso dei vaccini a mRNA durante la gravidanza e in allattamento sono tuttora molto limitati, tuttavia studi di laboratorio su modelli animali non hanno mostrato effetti dannosi.

Dai nuovi dati sulla sicurezza, emersi dalle evidenze di real life ed esaminati il 21 febbraio, il Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ha concluso che il rapporto rischi/benefici di COVID-19 Vaccine Moderna rimane invariato.<sup>25</sup>

#### AZD1222- COVID-19 VACCINE ASTRAZENEA

Sviluppato congiuntamente dall'Università di Oxford e dalla sua società spin-out Vaccitech è stato commercializzato dalla ditta AstraZeneca.

A seguito della decisione della Commissione Europea n. 698 del 29 gennaio 2021 che autorizzava l'immissione in commercio subordinata a condizioni del vaccino denominato «COVID-19 Vaccine AstraZeneca» (ChAdOx1-S [ricombinante] e, visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA il 30 gennaio 2021 (GU n.26 del 01-02-2021) sono state approvate, per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni, con procedura "subordinata a condizioni", le confezioni di medicinale: flaconcino da 4 ml (8 dosi da 0,5 ml) e da 5ml (10 dosi da 0,5 ml).<sup>26</sup> La sicurezza complessiva di COVID-19 Vaccine AstraZeneca si basa su un'analisi ad interim di dati aggregati di quattro studi clinici condotti nel Regno Unito,



in Brasile e in Sudafrica. I quattro studi COV001, COV002, COV003 e COV005, randomizzati e controllati in cieco, sono stati raggruppati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questo vaccino. L'analisi di efficacia ad interim è stata raggruppata solo tra gli studi di fase II/III COV002 e COV003, mentre i dati degli studi COV001 e COV005 (fase I/II) sono stati inclusi solo nelle analisi di immunogenicità e sicurezza. Pertanto le prove di immunogenicità e sicurezza per AZD1222 si basano sui dati raggruppati di tutti e 4 gli studi.<sup>27-30</sup> Gli studi hanno escluso partecipanti con malattie cardiovascolari, gastrointestinali, epatiche, renali, endocrine/metaboliche e neurologiche severe e/o non controllate, così come soggetti con immunosoppressione severa, donne in gravidanza e partecipanti con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2.<sup>28</sup>

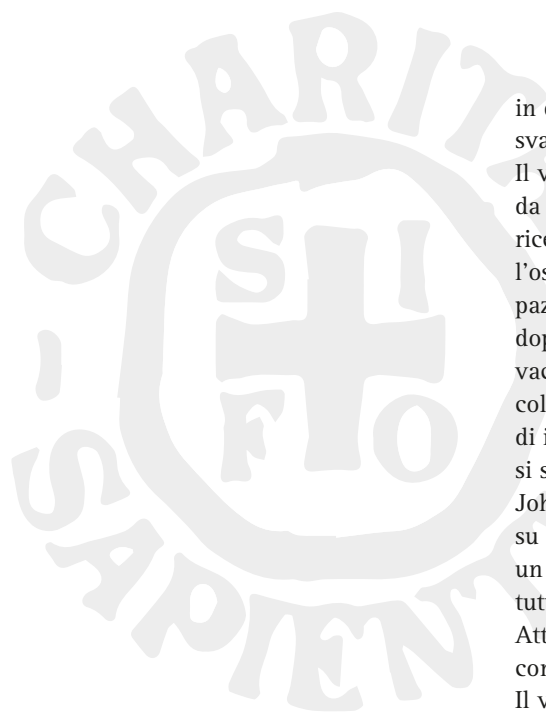
I partecipanti, con età pari o superiore ai 18 anni, assegnati in modo casuale (1:1) al vaccino ChAdOx1 nCoV-19 o al controllo (vaccino coniugato meningococco di gruppo A, C, W e Y o soluzione salina) hanno ricevuto due dosi (dose standard (SD)) contenenti  $5 \times 10^{10}$  particelle virali (coorte SD/SD); una mezza dose come prima dose (dose bassa (LD)) e una dose standard come seconda dose (coorte LD/SD). I partecipanti sono stati analizzati in base al trattamento ricevuto, con cut-off dei dati il 4 novembre 2020. L'efficacia del vaccino è stata calcolata come rischio relativo attraverso un robusto modello di regressione di Poisson aggiustato per l'età. Tra il 23 aprile e il 4 novembre 2020, sono stati arruolati 23 848 partecipanti e 11 636 partecipanti (7548 nel Regno Unito, 4088 in Brasile) sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia ad interim. Nei partecipanti che hanno ricevuto due dosi standard, l'efficacia del vaccino è stata del 62-1% (95% CI 41-0-75-7; 27 [0-6%] di 4440 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 [1-6%] di 4455 nel gruppo di controllo) e nei partecipanti che hanno ricevuto una bassa dose seguita da una dose standard, l'efficacia è stata del 90-0% (67-4-97-0; tre [0-2%] di 1367 vs 30 [2-2%] di 1374;  $p=0.010$ ). L'efficacia complessiva del vaccino in entrambi i gruppi era del 70-4% (95-8% CI 54-8-80-6; 30 [0-5%] di 5807 vs 101 [1-7%] di 5829). Nel periodo di follow-up (mediana 3-4 mesi, IQR 1-3-4-8) sono stati registrati 175 eventi avversi gravi in 168 partecipanti (84 eventi nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 nel gruppo di controllo). Tre eventi sono stati classificati come possibilmente legati al vaccino: uno nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19, uno nel gruppo di controllo e uno in un partecipante che rimane mascherato all'assegnazione del gruppo. ChAdOx1 nCoV-19 quindi, ha un profilo di sicurezza accettabile ed è risultato efficace contro la COVID-19 sintomatica in questa analisi ad interim degli studi clinici in corso.<sup>29</sup>

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state dolorabilità in sede di iniezione (63,7%), dolore in sede di iniezione (54,2%), cefalea (52,6%), stanchezza (53,1%), mialgia (44,0%), malessere (44,2%), piressia (include lo stato febbricitante (33,6%) e febbre  $>38^{\circ}\text{C}$  (7,9%), brividi (31,9%), artralgia (26,4%) e nausea (21,9%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e si è risolta entro alcuni giorni dalla vaccinazione. Se confrontate con la prima dose, le reazioni avverse riferite dopo la seconda dose sono state più lievi e segnalate meno frequentemente. La reattogenicità è stata generalmente più lieve e segnalata meno frequentemente negli anziani ( $\geq 65$  anni).<sup>30</sup>

#### AD26.COV2.S - JOHNSON & JOHNSON

Il vaccino anti COVID-19 di Johnson & Johnson (J&J) è il primo vaccino in monosomministrazione ad essere stato approvato l'11 marzo 2021.<sup>31</sup>

I vari enti regolatori hanno considerato i dati provenienti dall'analisi dello studio clinico Ensemble, tuttora in corso e della durata di 2 anni, randomizzato,



in doppio cieco, controllato verso placebo ha coinvolto circa 45.000 persone di svariate etnie, età ed aree geografiche (USA, America Latina e Sud Africa).<sup>31</sup> Il vaccino è risultato efficace nel 66,3% dei casi nella prevenzione della malattia da COVID-19 in soggetti senza evidenza di infezione nelle 2 settimane dopo aver ricevuto il vaccino. Il vaccino è risultato avere elevata efficacia nel prevenire l'ospedalizzazione e la morte in individui che contraevano l'infezione. Nessun paziente che ha contratto l'infezione da COVID-19 almeno fino a 4 settimane dopo il vaccino è stato ospedalizzato. Recenti evidenze suggeriscono che il vaccino potrebbe proteggere anche contro l'infezione asintomatica. Gli effetti collaterali nello studio sono risultati generalmente lievi o moderati: dolore nel sito di iniezione, cefalea, astenia, dolori muscolari e nausea. La maggior parte di essi si sono risolti entro un paio di giorni dalla vaccinazione.

Johnson&Johnson ha avviato un ulteriore studio di Fase 3 (Ensemble 2), condotto su larga scala in più Paesi, con l'obiettivo di studiare la sicurezza e l'efficacia di un regime a due dosi che vedrà l'arruolamento di circa 30.000 partecipanti in tutto il mondo.<sup>31</sup>

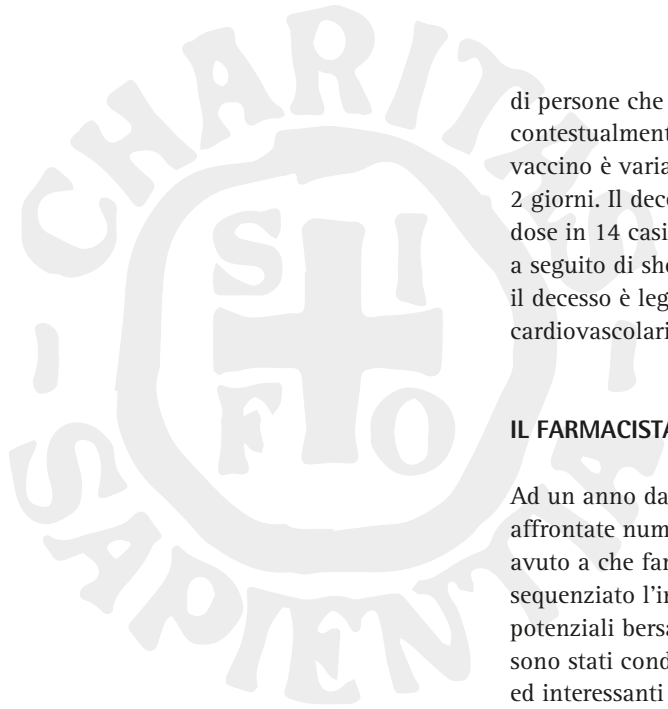
Attualmente ancora non ci sono dati disponibili sull'uso del vaccino J&J nel completamento del ciclo vaccinale iniziato con un altro dei vaccini COVID-19. Il vantaggio di un vaccino monodose è potenzialmente elevato ai fini della velocizzazione del processo di immunizzazione attiva della popolazione per cui possiamo sperare che il vaccino J&J si dimostri prezioso strumento nella campagna vaccinale di massa ormai in corso da qualche mese.

#### PILLOLE DI VACCINOVIGILANZA

Le segnalazioni registrate fino al 26 febbraio 2021 nel Secondo Rapporto sulla Sorveglianza dei Vaccini COVID-19 hanno riguardato soprattutto il vaccino Pfizer/BioNTech *Comirnaty* (96%), che è stato il più utilizzato, e, solo in minor misura, il vaccino Moderna (1%) e AstraZeneca (3%).

Complessivamente sono state valutate 30.015 segnalazioni su un totale di 4.118.277 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 729 ogni 100.000 dosi. L'età media dei soggetti interessati è risultata di 46 anni, coerente con l'età media dei vaccinati, in gran parte operatori sanitari. La maggior parte degli eventi segnalati per il vaccino *Comirnaty* è rientrato nella classe organo-sistemica delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è rappresentata prevalentemente da febbre, dolore in sede di iniezione, astenia/stanchezza e brividi classificate come non gravi nel 95% dei casi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le patologie del sistema nervoso, per il 93% di tipo non grave, rappresentati prevalentemente da cefalea e parestesia, gli eventi che rientrano fra le patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, per il 95% non gravi, rappresentate soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi e gli eventi che rientrano fra le patologie gastrointestinali, per il 91% non gravi, rappresentati prevalentemente da nausea e diarrea.

Complessivamente, sono state presentate 1.700 segnalazioni gravi al vaccino *Comirnaty*, rappresentate prevalentemente da febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari/articolari diffusi e astenia; meno frequentemente sono riportate reazioni di tipo allergico, linfadenopatia, parestesia, tachicardia e crisi ipertensiva e paralisi facciali. Al 26 febbraio 2021 sono state inserite 40 segnalazioni con esito "decesso" per un tasso di segnalazione di circa 0,97 su 100.000 dosi somministrate. Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete indicano l'assenza di responsabilità del vaccino, anche perché si tratta



di persone che presentavano patologie pregresse e che assumevano più farmaci contestualmente. Il tempo di insorgenza del decesso dalla somministrazione del vaccino è variato da due ore fino ad un massimo di 21 giorni, con una mediana di 2 giorni. Il decesso si è verificato dopo la prima dose in 25 casi e dopo la seconda dose in 14 casi (in 1 caso la dose non è riportata). Non ci sono casi di decesso a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti. Molto spesso il decesso è legato a cause cardiovascolari in pazienti che avevano patologie cardiovascolari di base.<sup>17</sup>

### IL FARMACISTA DEL SSN E IL SUO RUOLO NELLA CAMPAGNA VACCINALE

Ad un anno dallo scoppio dell'emergenza sanitaria da COVID-19 sono state affrontate numerose tematiche con le quali prima d'ora nessuno aveva ancora avuto a che fare e sono stati registrati numerosi progressi: è stato isolato e sequenziato l'intero genoma del virus SARS-CoV-2, sono stati identificati i potenziali bersagli del vaccino, è stata sviluppata la produzione su larga scala, sono stati condotti studi clinici dalla fase I alla fase III, riportando numerosi ed interessanti dati utili all'intera popolazione scientifica e non solo. Questo processo, tutt'ora in corso, ha dimostrato ciò che è possibile nel contesto di una collaborazione motivata tra i settori chiave della società, inclusi il mondo accademico, il governo, l'industria e le Autorità Regolatorie.

Le sperimentazioni di fase III dei vaccini fino ad ora approvati hanno valutato solo i parametri più importanti e sono state effettuate essenzialmente su giovani e adulti. Si hanno, pertanto, ancora pochissimi dati su: durata dell'immunizzazione, efficacia del vaccino nella popolazione pediatrica, efficacia del vaccino nell'impedire che il soggetto divenga portatore sano o che trasmetta l'infezione, effetti avversi a lungo termine, controindicazioni in gravidanza o allattamento. Per tale ragione, l'EMA ha avviato la procedura di revisione progressiva dei risultati, che continuerà fino a quando non saranno disponibili prove sufficienti a supportare i criteri previsti per la formale autorizzazione all'immissione in commercio e valuterà costantemente la conformità dei vaccini ai consueti standard di efficacia, sicurezza e qualità.<sup>15,16</sup>

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata concessa ai vaccini contro SARS-CoV-2 fino ad ora disponibili prevede che l'AIFA dovrà continuare a fornire risultati per 2 anni sulla durata della protezione, sulla capacità del vaccino di prevenire le forme di malattia grave di COVID-19, sulla misura in cui il vaccino protegge le persone immunocompromesse, i bambini e le donne in gravidanza, e sulla capacità di prevenire i casi asintomatici. La sorveglianza a lungo termine della malattia e dei soggetti vaccinati mostrerà, inoltre, se la protezione vaccinale è di lunga durata e sarà in grado di fornire ulteriori importanti indicazioni in materia di farmacovigilanza che finora non siamo stati in grado di rilevare. Analisi preliminari sembrano suggerire che un certo grado di protezione possa esserci dopo la somministrazione della prima dose. Tuttavia, la valutazione dell'incidenza dei casi di infezione asintomatica o pauci-sintomatica è ancora in corso, per comprendere l'eventuale impatto del vaccino sulla trasmissione del virus.<sup>15</sup>

Grazie all'immissione in commercio condizionata in pochissimi mesi si sta assistendo ad una progressiva campagna di vaccinazione di massa (Figura 2), una corsa contro il tempo contro un virus che continua a mutare e a mietere vittime ogni giorno. Gli Stati in tutto il mondo hanno avviato una campagna vaccinale senza precedenti, ma, nonostante gli sforzi siamo ancora ben lontani dai risultati sperati.<sup>7</sup>



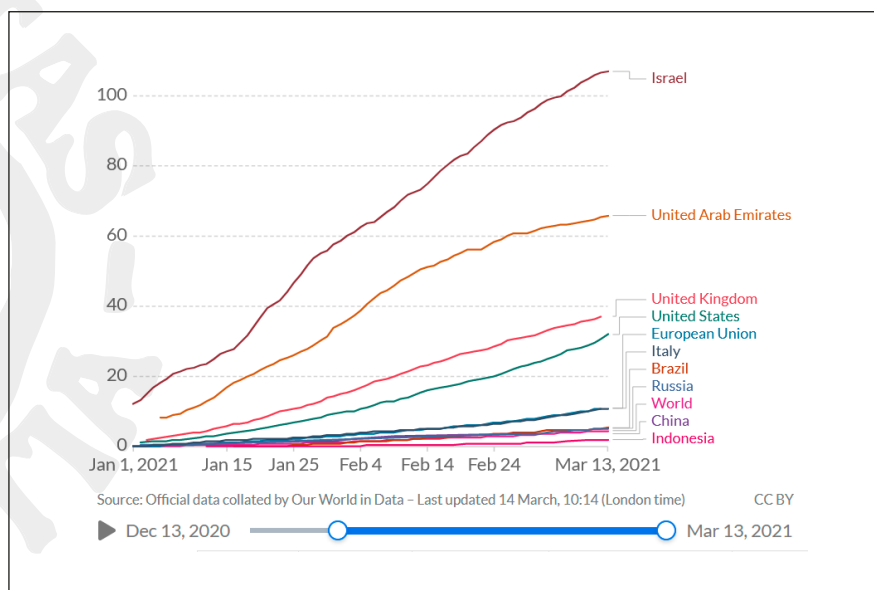
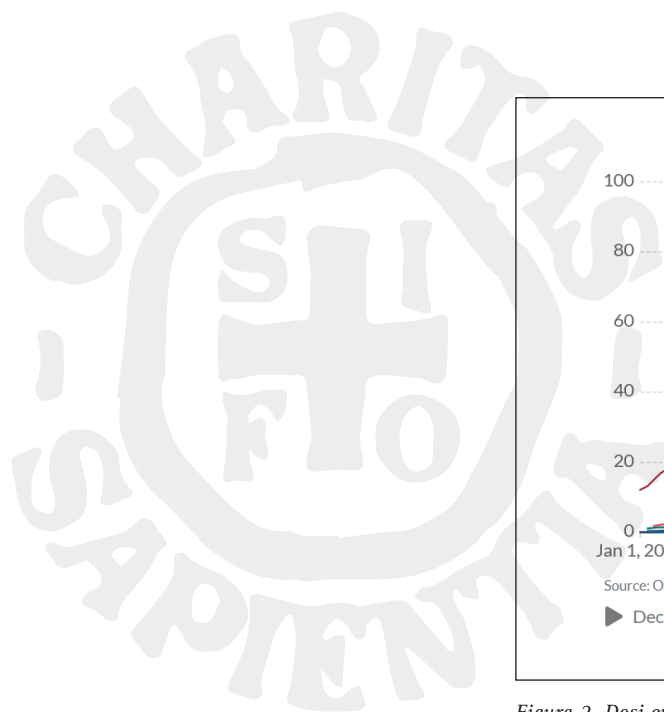


Figura 2. Dosi cumulative di vaccinazione COVID-19 somministrate per 100 persone nel mondo.<sup>7</sup>

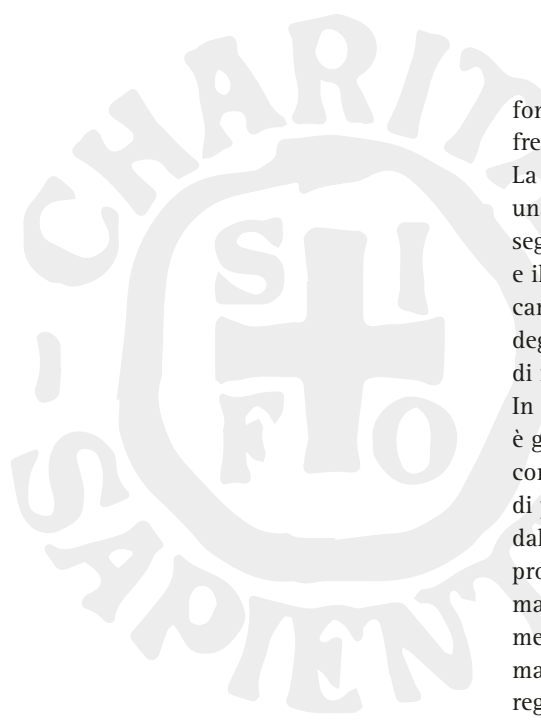
Altri vaccini sono ancora in fase di sperimentazione e, se saranno confermati i risultati attesi, presto saranno commercializzati ed utilizzati in tutto il mondo. Obiettivo di queste nuove molecole sarebbe quello di superare alcuni gap di quelle già in commercio legati alla mono o poli-somministrazione, all'induzione di una risposta immunitaria che non eluda le varianti del virus e alla necessità di focalizzare l'attenzione sulle diverse sottopopolazioni con le quali ci si deve interfacciare.<sup>3</sup> Come gli altri virus, anche SARS-CoV-2 è in grado di evolversi antigenicamente nel tempo; per questo nei prossimi anni il vaccino potrebbe diventare, come nel caso dell'influenza, una protezione stagionale.<sup>9</sup>

Se da un lato la comunità scientifica internazionale ha sottolineato la svolta che la disponibilità di un vaccino rappresenta nella lotta alla pandemia, dall'altra tutti gli operatori sanitari sono stati coinvolti a cooperare in una campagna vaccinale su larga scala veloce ed efficace.

Sicuramente diversi sono gli stakeholder coinvolti, per esempio Governatori e Legislatori di tutti i Paesi del Mondo hanno una grande responsabilità nel definire gli aspetti caratterizzanti della campagna vaccinale (in termini di eleggibilità della popolazione, organizzazione del personale, distribuzione sul territorio), le Aziende Farmaceutiche, per lo studio e la sperimentazione di nuovi vaccini, le Strutture Regolatorie, per quanto riguarda l'autorizzazione dei vaccini e la farmacovigilanza *post-marketing*.

I farmacisti svolgono un ruolo importante nella promozione della salute pubblica sia nella prevenzione, la sorveglianza, il controllo che nella riduzione dell'incidenza delle malattie. La International Pharmaceutical Federation (FIP) ha identificato il farmacista come principale "stakeholder nella gestione dell'immunizzazione" e ha fortemente sostenuto il ruolo attivo del farmacista nella profilassi vaccinale.<sup>34</sup>

Il farmacista ospedaliero, con il suo punto di vista privilegiato sull'intero processo, svolge un ruolo cruciale nella gestione dei vaccini e nel promuovere l'importanza della vaccinazione. La sua professionalità lo coinvolge nei vari passaggi, dalla logistica all'acquisizione dei prodotti, dalla definizione dei percorsi e linee terapeutiche, allo screening e alla consulenza dei pazienti, inoltre adotta misure per garantire una somministrazione sicura di vaccini, gioca un ruolo



fondamentale nella vaccinovigilanza, nella gestione della filiera e catena del freddo, nonché nel monitoraggio e valutazione degli effetti (Figura 3).<sup>34</sup> La farmacovigilanza, in questo caso specifico la vaccinovigilanza, è sicuramente una delle attività più importanti del farmacista in quanto promuove la segnalazione di eventi avversi (ADRs) tramite l'educazione, la formazione e il coinvolgimento del paziente e degli operatori sanitari, identificando e caratterizzando prontamente eventuali nuovi rischi non ancora emersi nel corso degli studi pre-clinici e quelli clinici di Fase I, II e III; nonché identificare fattori di rischio e possibili meccanismi alla base delle ADRs. In qualità di specialista del farmaco, responsabilità indiscussa del farmacista è garantire che i vaccini siano disponibili e che siano trasportati e conservati correttamente. Le norme per l'approvvigionamento, lo stoccaggio e distribuzione di prodotti farmaceutici termolabili, compresi i vaccini, sono ben descritte dalle Good Pharmacy Practices. I farmacisti, infatti, hanno la responsabilità professionale di garantire che i vaccini, nonché le singole dosi di vaccino, mantengano la loro stabilità e integrità fino al momento della somministrazione, mediante la conservazione in un frigorifero/freezer per vaccini dedicato, mantenendone la corretta temperatura, monitorandola giornalmente e registrandola almeno due volte al giorno su apposito registro. I farmacisti, in questo momento storico particolare, in cui i vaccini sono commercializzati in flaconcini multidose, non sono quindi solo responsabili della corretta conservazione, ma sono responsabili, soprattutto, della corretta preparazione della dose da somministrare. Le formulazioni dei vaccini, infatti, sono complesse, possono essere conservate per poche ore dopo che la fiala è stata aperta (Tabella 1) ed il residuo dev'essere smaltito nei tempi indicati in RCP o alla fine di una sessione di immunizzazione, a seconda dell'evento che si verifica per primo. I farmacisti devono impegnarsi, inoltre, in una serie di attività correlate, quali quelle di educazione sui rischi e i benefici dei vaccini, promozione della vaccinazione, aumentare l'accesso ai vaccini, infondere fiducia nella campagna di immunizzazione. Il farmacista è fautore del beneficio per la salute pubblica di una maggiore copertura vaccinale. In questo contesto di incertezza e di mancanza di dati di real world, il farmacista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), riveste un ruolo essenziale nell'assicurare una sempre



Figura 3. Ruolo del farmacista nella campagna vaccinale.<sup>34</sup>

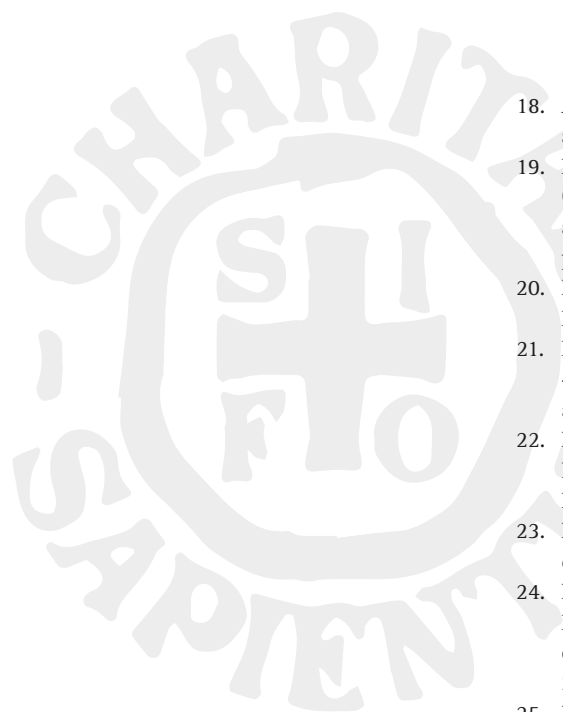
Tabella 1. Principali caratteristiche dei vaccini COVID-19 approvati in Italia.

Azienda Farmaceutica	Pfizer BioNTech Inc. <sup>19</sup>	Moderna TX. Inc. <sup>24</sup>	AstraZeneca <sup>30</sup>	Johnson Et Johnson <sup>31</sup>
Nome	Comirnaty	COVID-19 Vaccine Moderna	COVID-19 Vaccine AstraZeneca	JNJ-78436735
Numero di Dosi	2	2	2	1
Dose (ml)	0,3 ml	0,5 ml	0,5ml	0,5 ml
Intervallo fra le dosi (giorni)	21	28	28-84	x
Temperatura di Conservazione	Da -90 a -60°C	Da -25 a -15°C	2-8 °C	2-8 °C
Condizioni/modalità di scongelamento prima dell'uso (dove previsto)	3 ore (tra 2° e 8°C) 30 minuti ad una T non superiore a 30°C	2 ore e 30 minuti (tra 2° e 8°C) 1 ora (tra 15° e 25°C)	X	x
Stabilità del flacone chiuso a temperature comprese tra 2° e 8°C	5 giorni	30 giorni	6 mesi	x
Stabilità a temperatura compresa tra 2 e 25°/30°C	flaconcino non perforato: 2 ore a temperatura inferiore a 30°C; 6 ore dopo diluizione (tra 2° e 30° C)	12 ore flaconcino non perforato (tra 2° e 30° C); 6 ore dal prelievo della prima dose (tra 2° e 30° C)	Dal prelievo della prima dose 48 ore tra 2-8°C, 6 ore <30°C	fiala integra stabile fino a 12 ore; fiala aperta stabile max 2 ore
Veicolo	RNA (mRNA) attraverso liposomi formati da ALC-0315 e ALC-0159	RNA (mRNA) attraverso liposomi	DNA da Adenovirus non replicante	adenovirus umano inattivato
Contiene Particelle virali	NO	NO	SI non infettante	SI non infettante
Diluizione	SI con 1,8mL di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% utilizzando un ago 21G.	NO	NO	NO
Precauzioni particolari per la manipolazione	Prima e dopo la diluizione capovolgere 10 volte	Non agitare ma far roteare delicatamente il flaconcino dopo lo scongelamento e prima di ogni prelievo.	Non agitare.	Ruotare tra le mani per 10 secondi in posizione dritta senza agitare
Fotosensibile	SI	SI	SI	SI
Età autorizzata	16+	18+	18+	18+
Efficacia Stimata	95%	94%		66%
Effetti Avversi Noti	Dolore nel sito di iniezione, febbre, astenia, dolore muscolare e articolare	Dolore nel sito di iniezione, febbre, astenia, dolore muscolare e articolare	Dolore nel sito di iniezione, febbre, astenia, dolore muscolare e articolare	Dolore nel sito di iniezione, cefalea, astenia, mialgia, nausea e febbre
Come funziona	Il vaccino Pfizer-BioNTech è costituito da materiale genetico chiamato mRNA messaggero, che stimola la risposta immunitaria e anticorpi contro COVID-19	Il vaccino Moderna è costituito da materiale genetico chiamato mRNA messaggero, che stimola la risposta immunitaria e anticorpi contro COVID-19	Il vaccino Astrazeneca è costituito da un singolo vettore ricombinante di adenovirus di scimpanzé con deficit di replicazione (ChAdOx1) che codifica per la glicoproteina S di SARS-CoV-2.	Il vaccino Johnson Et Johnson si basa su vettore virale di adenovirus umano ricombinante di tipo 26 (Ad26), che dopo l'ingresso nelle cellule umane esprime la proteina spike (S) di Sars-CoV-2 senza propagazione virale.
Differenze	Le principali differenze tra il vaccino Pfizer-BioNTech e Moderna si basano sulla diversa temperatura di conservazione. Il vaccino Moderna può essere conservato ad una temperatura significativamente più alta rispetto al vaccino Pfizer-BioNTech		Le principali differenze tra il vaccino AstraZeneca e Janssen si basano sulla diversa tipologia di adenovirus utilizzato come vettore virale temperatura di conservazione.	

maggior efficacia ed efficiente campagna vaccinale, contribuendo alla corretta comunicazione verso i pazienti fornendo informazioni verificate e limitando la diffusione dell'infodemia, sensibilizzando la popolazione sull'importanza e l'efficacia della vaccinazione per superare la pandemia, "perché se proteggi te stesso, proteggi la tua famiglia, proteggi la tua comunità"<sup>33,34</sup>. In questo contesto così complesso, dove tante e pressanti sono le problematiche che si affacciano, la vaccinazione non si configura, quindi, come una scelta ma come un dovere, andandosi a inquadrare come un gesto di solidarietà e responsabilità civile non solo verso se stessi, ma soprattutto verso la comunità cui apparteniamo al fine di cooperare alla tutela di tutti i soggetti che ne fanno parte.

### BIBLIOGRAFIA

1. Jin P, Li J, Pan H, Wu Y, Zhu F. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021;6:1.
2. Organizzazione Mondiale della Sanità. Immunization coverage. Disponibile on line su <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
3. Epicentro. Coronavirus. Tutto sulla pandemia di SARS-CoV-2. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2>. (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
5. Ong E, Wong MU, Huffman A, He Y. COVID-19 Coronavirus Vaccine Design Using Reverse Vaccinology and Machine Learning. *Front Immunol* 2020 Jul 3;11:1581.
6. Williams TC, Burgers WA. SARS-CoV-2 evolution and vaccines: causes of concern? *Lancet Respir Med* 2021. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00075-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00075-8)
7. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Disponibile on line su <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
8. Epicentro. I vaccini anti COVID-19. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19> (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
9. Kennedy DA, Read, AF. Monitor for COVID-19 vaccine resistance evolution during clinical trials. *PLoS Biol* 2020;18(11):e3001000. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001000>
10. Strizova Z, Smetanova J, Bartunkova J, Milota T. Principles and Challenges in anti-COVID-19 Vaccine Development. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182:339-49. <https://doi.org/10.1159/000514225>
11. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines: a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(4):261-79.
12. Ramezani B, Haan I, Osterhaus A, Claassen E. Vector-based genetically modified vaccines: exploiting Jenner's legacy. *Vaccine* 2016;34(50):6436-48.
13. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 2018;9:1963.
14. Haidere MF, Ratan ZA, Nowroz S, Zaman SB, Jung YJ, Hosseinzadeh H, et al. COVID-19 Vaccine: Critical Questions with Complicated Answers. *Biomol Ther (Seoul)* 2021;29:1-10.
15. Silvestri C, Stasi C. Nuovo coronavirus: il punto sui vaccini in sperimentazione. *ARS Toscana*. Disponibile on line su <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4408-nuovo-coronavirus-vaccini-in-sperimentazione.html> (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
16. Epicentro. Sviluppo, valutazione e approvazione dei vaccini contro COVID-19. Disponibile on line su [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-sviluppo-Valutazione-approvazione](https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-sviluppo-valutazione-approvazione). Ultimo accesso 14 Marzo 2021.
17. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 dal 27.12.20 al 26.01.21. Disponibile on line su [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto\\_sorveglianza\\_vaccini\\_COVID-19\\_1.pdf/9d9b4c1f-ea05-c87e-426e-29d14dee1a6b](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_1.pdf/9d9b4c1f-ea05-c87e-426e-29d14dee1a6b). (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).



18. Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini a mRNA. Disponibile on line su <https://www.aifa.gov.it/vaccini-mrna> (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
19. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) COVID-19 Vaccine Comirnaty. Disponibile on line su [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005389\\_049269\\_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005389_049269_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113). (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
20. Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenge ahead. *Cell Death & Differentiation* 2021;28:626-39. doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9.
21. Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 07.01.21 (Gazzetta Ufficiale n. 4 del 07.01.21) Disponibile on line su <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato9323547.pdf> (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
22. Epicentro. mRNA-1273, il vaccino sviluppato da Moderna. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-moderna>. (Ultimo accesso 17 Marzo 2021).
23. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021 Feb 4;384(5):403-16.
24. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) COVID-19 Vaccine Moderna. Disponibile on line su [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_it.pdf) (Ultimo accesso 14 Marzo 2021).
25. EMA. Public Safety Update MODERNA\_4 March 2021 Disponibile on line su [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-march-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-march-2021_en.pdf) (Ultimo accesso 17 Marzo 2021).
26. Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 30.01.21, GU Serie Generale n.26 del 01-02-2021. Disponibile on line su <http://95.110.157.84/gazzettaufficiale.biz/atti/2021/20210026/21A00564.htm> (Ultimo accesso 17 Marzo 2021).
27. Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 29 January 2021, EMA/94907/2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Disponibile on line su [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf) (Ultimo accesso 17 Marzo 2021).
28. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):72-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32623-4.
29. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. 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. *Lancet* 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
30. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) COVID-19 Vaccine Astrazeneca. Disponibile on line su [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf) (Ultimo accesso 17 Marzo 2021).
31. EMA. Approvazione Vaccino Janssen. Disponibile on line su <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu> (Ultimo accesso 20 Marzo 2021).
32. Pinto G, Hung M, Okoya F, Uzman N. FIP's response to the COVID-19 pandemic: Global pharmacy rises to the challenge. *Res Social Adm Pharm* 2021;17:1929-33.
33. Cattel F, Caiazza E, Sciorsci E, Re F, Scaldaferrì M, Barilà D, et al. Il ruolo del farmacista in ospedale. *GIFF* 2014;6:16-24.
34. Meyer JC, Khosa LA, Chiloane L, Sibanda M, Schonfeldt M, Burnett RJ, et al. Childhood vaccination and the role of the pharmacist. *S Afr Pharm J* 2018;85:26-39.