

## **Consensus sulla vaccinazione COVID-19 nei soggetti oncoematologici**

Gruppo di lavoro (GdL) Infezioni e Terapia di Supporto.

**Preparato da:** Simone Cesaro (Verona), Federico Mercolini (Bolzano)

**Approvato dal GdL Infezioni, Comitato Scientifico:** Francesca Carraro (Torino), Monica Cellini (Modena), Antonella Colombini (Monza), Paola Muggeo (Bari), Katia Perruccio (Perugia), Mariagrazia Petris (Padova)

### **Partecipanti**

Valeria Petroni (Ancona), Maurizio Mascarin (Aviano), Daniele Zama (Bologna), Francesco Baccelli (Bologna), Elena Soncini (Brescia), Rossella Mura (Cagliari), Milena Laspina (Catania), Nunzia Decembrino (Catania), Roberta Burnelli (Ferrara), Stefano Frenos (Firenze), Elio Castagnola (Genova), Maura Faraci (Genova), Cristina Meazza (Milano-INT), Federica Barzaghi (Milano-San Raffaele), Maria Rosaria D'Amico (Napoli Pausillipon), Maria Capasso (Napoli Pausillipon), Elisabetta Calore (Padova), Ottavio Ziino (Palermo), Angelica Barone (Parma), Francesca Compagno (Pavia), Francesca Onofrillo (Pescara), Laura Luti (Pisa), Federica Galaverna (Roma Bambin Gesù), Raffaella De Santis (San Giovanni Rotondo), Letizia Brescia (Taranto), Linda Meneghello (Trento), Angela Petrone (Trento), Nagua Giurici (Trieste)

**Revisore Esterno:** Fabian Schumacher (Brescia)

### **Contatto:**

dott. Simone Cesaro  
Oncoematologia Pediatrica  
Dipartimento Materno Infantile  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
e-mail: [simone.cesaro@aovr.veneto.it](mailto:simone.cesaro@aovr.veneto.it)

## **Introduzione**

Il Gruppo di Lavoro (GdL) dell'Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha elaborato un documento di Consensus sulla vaccinazione COVID-19 nei pazienti oncoematologici in età pediatrica. L'esigenza di questo documento nasce dalla persistenza della pandemia per l'infezione SARS-CoV-2, dalla diffusione dell'infezione e dei contagi in ambito pediatrico e dalla possibilità di prevenire l'infezione mediante la vaccinazione, che nel secondo semestre del 2021 è stata estesa prima all'età adolescenziale (12-17 anni) e successivamente all'età della seconda e terza infanzia (5-11 anni).

Il documento vuole essere di supporto ai Centri AIEOP per una comunicazione scientificamente corretta con le famiglie e con i pazienti e per favorire una condivisione tra i Centri delle indicazioni alla vaccinazione COVID-19.

## **Metodologia**

Nei mesi di Novembre e Dicembre 2021, il comitato scientifico del GdL Infezioni AIEOP ha analizzato la letteratura rilevante più recente e le indicazioni delle autorità competenti (Food and Drug Administration (FDA), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), European Medicine Agency (EMA), Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)) sulla vaccinazione COVID-19 in età pediatrica. Successivamente sono stati formulati degli enunciati che riassumevano le principali indicazioni per i pazienti oncoematologici pediatrici.

Gli enunciati e il corrispondente razionale scientifico, prima di essere sottoposti alla votazione dei centri, sono stati valutati da un esperto esterno al GdL con competenze di pediatria, oncoematologia pediatrica ed immunologia pediatrica (FS).

Gli enunciati sono stati discussi in una riunione plenaria (31 centri partecipanti, vedi tabella 1 Supplementare) e sottoposti alla votazione dei rappresentanti dei Centri. Il grado di accordo o disaccordo per i vari enunciati è stato valutato mediante una scala di Lykert da 1 a 5: 1= disaccordo forte, 2 = disaccordo, 3 = accordo lieve, 4 = accordo, 5 = accordo forte.

Il risultato aggregato della votazione è stato poi valutato secondo questo schema: la somma dei punteggi di grado 1-2 sono stati considerati espressione di disaccordo sull'enunciato, mentre la somma dei punteggi di grado 3-5 sono stati considerati espressione di accordo sull'enunciato.

Il consenso per ciascun enunciato è stato considerato raggiunto quando la somma dei punteggi 3-5 era  $\geq 66\%$  dei votanti, mentre il non consenso sull'enunciato è stato definito da una somma dei punteggi 1-2  $\geq 66\%$  dei votanti. La forza del consenso o del non consenso è stata valutata mediante la descrizione delle frequenze dei singoli punteggi per ciascun enunciato, essendo massima per punteggio di 5 per il consenso e di 1 per il non consenso. Gli enunciati della consensus e i risultati della votazione sono riportati in tabella 1.

## Discussione ed enunciati

### **L'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19 nel paziente oncoematologico pediatrico**

L'infezione da SARS-CoV-2 si è sviluppata in Cina a partire da Dicembre 2019 e rapidamente si è diffusa a tutto il mondo. L'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato pandemico, tuttora vigente.

Il virus SARS-CoV-2 si è dimostrato altamente contagioso, diffondendosi per via respiratoria (goccioline, aerosol) o per contatto diretto delle mucose con liquidi biologici infetti.

Nonostante l'infezione possa decorrere in modo asintomatico o paucisintomatico fino all'80% dei casi, nei rimanenti casi può essere grave o molto grave. La forma sintomatica di infezione da SARS-CoV-2, detta malattia da nuovo Coronavirus-2019 (COVID-19) ha causato, ad oggi, più di 5 milioni di decessi (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

Il principale fattore di rischio per COVID-19 grave o mortalità da COVID-19 è l'età avanzata. Altri fattori di rischio sono la presenza di obesità, malattie cardiovascolari, malattie croniche polmonari e renali, nonché la presenza di tumori in fase attiva di trattamento. Nella popolazione pediatrica, la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 è risultata inferiore, con una minore incidenza di forme gravi o critiche ed una mortalità inferiore (0,01%-0,7%)<sup>1,2</sup>.

Ciononostante, i pazienti pediatrici oncoematologici possono rappresentare una popolazione a maggior rischio di morbilità e mortalità da COVID-19 per la maggiore suscettibilità dei pazienti immunodepressi alle infezioni respiratorie, la compromissione dell'immunità innata durante i trattamenti oncologici di chemioterapia e radioterapia, l'immunosoppressione necessaria per le procedure trapiantologiche e la necessità di accesso frequente alle strutture ospedaliere per visite e cure.

Nei centri della rete dell'Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) sono stati messi in atto fin dalla fine di febbraio 2020 i provvedimenti necessari per mantenere i reparti di cura liberi dal COVID-19, come il triage pre-accesso in ospedale per febbre ed infezione respiratoria o per contatto con soggetti COVID-19, i percorsi separati per pazienti COVID-19, l'informazione ai genitori e pazienti, l'implementazione delle misure igieniche (lavaggio/pulizia mani) e dei dispositivi di protezione individuale (maschera, visiera, guanti) per operatori, pazienti e familiari e lo screening dei pazienti asintomatici prima di ricoveri per chemioterapia, anestesia o sedazione per interventi chirurgici o procedure invasive o diagnostiche<sup>3</sup>. Questo ha permesso di limitare l'incidenza del COVID-19 nei centri AIEOP; inoltre il decorso osservato è stato perlopiù favorevole solo il 3% di casi che hanno necessitato il ricovero in terapia intensiva e nessun decesso attribuito al COVID-19 sia nel corso della prima ondata pandemica (marzo-maggio 2020) che nel corso della seconda e terza ondata (ottobre 2020-maggio 2021)<sup>4-5</sup>.

Se l'esperienza dei centri AIEOP è stata finora confortante, i dati mondiali mostrano che il COVID-19 può avere un decorso grave nei pazienti pediatrici affetti da patologia oncoematologica. Nel periodo 15 aprile 2020-1 febbraio 2021 sono stati registrati 1520 pazienti pediatrici oncoematologici con SARS-CoV-2/COVID-19 nel Registro Global COVID-19, di cui 1319 (87%) con un follow-up minimo di 30 giorni. Il 30,5% dei pazienti era asintomatico mentre il 67,4% è stato ospedalizzato<sup>6</sup>. Il 55,8% ha modificato il trattamento oncologico in seguito all'infezione. Le forme gravi o gravissime di COVID-19 sono state il 19,9% mentre la mortalità dovuta al COVID-19 è stata del 3,8%. In analisi multivariata, i fattori di rischio per un decorso clinico grave o gravissimo del COVID-19 sono stati il reddito pro-capite basso o medio-basso del paese, l'età 15-18 anni, la linfopenia  $\leq 300/\text{mmc}$ , la neutropenia  $\leq 500/\text{mmc}$  e la necessità di cure intensive. I fattori associati alla modifica del trattamento oncologico in corso al momento dell'infezione sono stati il reddito medio-alto pro-capite del paese, la diagnosi di tumore ematologico (rispetto alla diagnosi di tumore solido), la presenza di uno o più sintomi alla diagnosi di COVID-19 e la presenza di una o più comorbidità. In questo studio viene dimostrato come il reddito medio pro-capite, oltre ai parametri clinici, possa influenzare in modo significativo l'impatto della pandemia sugli esiti clinici: vi è infatti un rischio relativo di COVID-19 grave o critico di 5,8 volte superiore nei paesi a reddito basso o medio-basso, rispetto a quelli a reddito alto. Il reddito medio pro capite di un paese, infatti, condiziona l'organizzazione sanitaria a livello ospedaliero e territoriale, la facilità di accesso dei pazienti in ospedale (infrastrutture) e la disponibilità di cure ospedaliere ed intensive (numero di posti letto per mille abitanti).

Quindi il rischio di decorso grave o mortale dell'infezione SARS-CoV-2, seppur aumentato nel paziente oncoematologico pediatrico, è variabile in quanto dipende dall'entità dell'immunodepressione a cui è soggetto il paziente, dalle capacità terapeutiche e di intervento del sistema sanitario in cui il paziente è trattato e dalla contagiosità e virulenza del ceppo di SARS-CoV-2 predominante in un determinato momento o in una determinata area geografica. A questo proposito, la variante Delta di SARS-CoV-2, attualmente predominante in Italia e in Europa, si è dimostrata più contagiosa nei bambini rispetto al ceppo selvaggio di SARS-CoV-2<sup>7</sup>. Inoltre, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha identificato il 26 novembre 2021 la nuova variante Omicron<sup>8</sup>, a partenza dal SudAfrica, caratterizzata da una elevata contagiosità e da una rapida diffusione anche in Europa<sup>9</sup>. Studi sono in corso per valutare l'efficacia dei vaccini e dei farmaci monoclonali anti-Spike dato che la variante Omicron presenta numerose mutazioni della proteina Spike<sup>10-14</sup>.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha indicato un elenco di farmaci, da considerarsi non esaustivo, associati ad immunodepressione durante e nei 6 mesi successivi alla loro somministrazione<sup>15</sup>.

## **Enunciati:**

*1) I pazienti pediatrici oncoematologici in trattamento chemioterapico o immunosoppressivo sono da considerare soggetti fragili con un maggior rischio di COVID-19 grave, COVID-19 critico o decesso da COVID-19 rispetto alla popolazione pediatrica generale*

*2) Alla luce del rischio individuale e dell'emergenza di varianti ad elevata contagiosità, i pazienti pediatrici oncoematologici, hanno indicazione prioritaria alla vaccinazione COVID-19 entro i 6 mesi dalla fine della chemioterapia o di altro trattamento attivo o entro i 12 mesi dal trapianto*

## **Tipo di vaccino**

I vaccini approvati da EMA ed AIFA sono 5: 2 sono vaccini a vettore adenovirale non replicativo (AstraZeneca/Vaxzevria, Janssen/Johnson & Johnson), 2 sono vaccini sono ad mRNA (Pfizer/BioNTech-Comirnaty; Moderna-Spikevax) e 1 vaccino è basato sulla proteina Spike ricombinante associata ad adiuvante (Novavax-Nuvaxovid)<sup>16</sup>.

Di questi, in Italia solo i vaccini ad mRNA sono indicati per la fascia di età 12-17 anni (Pfizer/BioNTech-Comirnaty; Moderna-Spikevax) e la fascia 5-11 anni (Pfizer/BioNTech-Comirnaty) in quanto sono stati prodotti dati di efficacia e sicurezza (<https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>). In uno studio randomizzato verso placebo su 2260 soggetti di età 12-15 anni, 2 dosi di vaccino BNT162b2 (Pfizer/BioNTech-Comirnaty), somministrate con un intervallo di 21 giorni, hanno mostrato un'efficacia contro il COVID-19 del 100% mentre la comparsa di eventi avversi è stata di tipo lieve e moderato, circoscritti nelle prime 24-48 ore post-1° e 2° dose (dolore sede di iniezione 79-86%, stanchezza 60-66%, cefalea 55-65%); nessun evento avverso grave è stato registrato. La risposta anticorpale (anticorpi neutralizzati) è stata anche superiore a quella di una popolazione di controllo di età di 16-25 anni<sup>17</sup>.

In uno studio randomizzato verso placebo su 3732 soggetti di età 12-17 anni, 2 dosi di vaccino mRNA-1273 (Moderna-Spikevax), somministrate con un intervallo di 28 giorni, hanno mostrato un'efficacia contro il COVID-19 del 93.3%. Gli eventi avversi sono stati perlopiù lievi e moderati post-1° e 2° dose (dolore in sede di iniezione 93%-92%, cefalea 44%-70%, stanchezza 48%-68%), limitati alle prime 48 ore post-iniezione e nessun evento avverso grave è stato registrato. L'immunogenicità (titolo di anticorpi neutralizzanti) è stata paragonabile a quella di un gruppo di controllo di età 18-25 anni. In questo studio è stata anche valutata la capacità del vaccino di prevenire l'infezione SARS-CoV-2 asintomatica che è risultata del 59.5% 14 giorni dopo la prima dose e del 39.2% 14 giorni dopo la seconda dose<sup>18</sup>.

Con l'uso dei due vaccini ad mRNA è stata segnalata una maggiore incidenza di miocardite, in particolare con il vaccino mRNA-1273 (Moderna-Spikevax) per cui è raccomandato l'uso del vaccino BNT162b2 (Pfizer/BioNTech-Comirnaty) per i soggetti di età  $\leq 18$  anni<sup>19,20</sup>.

Recentemente, l'FDA, per gli Stati Uniti, e l'EMA, per l'Europa, hanno rilasciato l'autorizzazione per l'uso emergenziale del vaccino a mRNA BNT162b (Pfizer/BioNTech-Comirnaty) anche per la fascia di età di 5-11 anni sulla base di uno studio randomizzato che ha arruolato 4700 soggetti<sup>21,22</sup>. La dose di mRNA usata in questo studio pediatrico è stata di 10 microgrammi invece dei 30 microgrammi usati negli studi con soggetti di età  $\geq 12$  anni. L'analisi ha mostrato che, a distanza di 7 giorni dalla seconda dose, l'efficacia del vaccino è stata del 90.7%. I dati di sicurezza su più di 4.600 soggetti, di cui 1.444 vaccinati da almeno 2 mesi dopo la seconda dose, hanno mostrato che gli effetti collaterali sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata, limitati in genere ai due giorni successivi alla vaccinazione e più frequenti dopo la seconda dose rispetto alla prima. Gli effetti indesiderati comunemente riportati sono stati: dolore al sito di iniezione (dolore al braccio), arrossamento e gonfiore, affaticamento, mal di testa, dolori muscolari e/o articolari, brividi, febbre, linfonodi ingrossati, nausea e diminuzione dell'appetito. L'immunogenicità del vaccino è stata analizzata confrontando i dati di risposta immunitaria in 264 partecipanti a questo studio con quella di un gruppo di controllo di 253 soggetti di età compresa tra 16 e 25 anni che avevano ricevuto due dosi di vaccino in uno studio precedente e le risposte immunitarie sono risultate paragonabili.

In Italia, l'AIFA ha approvato l'uso del vaccino a mRNA BNT162b (Pfizer/BioNTech-Comirnaty) per la fascia 5-11 anni il 1.12.2021

A differenza della popolazione pediatrica generale, l'esperienza della vaccinazione COVID-19 nei pazienti oncoematologici pediatrici è limitata. In uno studio francese, 11 adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 16 e 21 anni (5 di 16 anni, 3 di 17 anni, 2 di 18 anni e 1 di 21 anni), affetti da tumore solido in fase di trattamento attivo o entro i 6 mesi dallo stop chemioterapia, sono stati vaccinati con 2 dosi di vaccino a mRNA BNT162b (Pfizer/BioNTech-Comirnaty) ottenendo una risposta anticorpale neutralizzante in 9 pazienti su 10 (1 aveva già una positività in sierologia prima della prima dose)<sup>23</sup>.

### **Enunciati:**

- 3) nella popolazioni pediatrica (5-11 anni) ed adolescenziale (12-17 anni) i vaccini COVID-19 ad mRNA presentano un rapporto favorevole in termini di efficacia ed eventi avversi*
- 4) I pazienti pediatrici immunocompromessi non hanno controindicazioni specifiche, correlate al loro stato, alla vaccinazione con vaccini basati su subunità virali ricombinanti, tossoide e su componenti proteici virali o polisaccaridi batterici coniugati*

*5) la vaccinazione con vaccino COVID-19 ad mRNA è indicata nei pazienti pediatrici oncoematologici di età  $\geq 5$  anni*

### **Schedula vaccinale**

Gli studi autorizzativi per le fasce di età 12-17 anni e 5-11 anni non hanno incluso i pazienti immunocompromessi, per cui, in attesa di studi specifici, l'indicazione per questi pazienti è di usare la stessa schedula vaccinale approvata per la popolazione pediatrica generale.

### **Enunciati:**

*6) Il ciclo vaccinale primario per i pazienti pediatrici ed adolescenti immunocompromessi deve essere conforme alla schedula vaccinale (dose di vaccino, numero di dosi, intervallo tra dosi) raccomandata da AIFA per la popolazione pediatrica ed adolescente generale*

### **Quali pazienti oncoematologici vaccinare**

La condizione di immunodepresso non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione ma una motivazione ulteriore alla vaccinazione perché è diretta a proteggere il paziente fragile. L'immunodepressione del paziente da un lato può essere la causa di una ridotta risposta al vaccino e quindi di una minore efficacia, mentre, dall'altro lato, può determinare una minore risposta immunitaria al vaccino e quindi ad una minore incidenza di effetti indesiderati locali o sistemici e una migliore tollerabilità complessiva. In pratica, se si eccettuano i vaccini basati su virus viventi attenuati e sul vaccino tubercolare, tutti i vaccini possono essere somministrati nei soggetti immunodepressi <sup>24</sup>.

### **Enunciati:**

*7) la vaccinazione contro il COVID-19 è indicata:*

- a) nei pazienti con tumore ematologico (leucemia, linfoma, mielodisplasia)*
- b) nei pazienti con tumore solido o tumore cerebrale*
- c) nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o allogeniche*
- d) nei pazienti con immunodeficienza primitiva o con disregolazione del sistema immunitario che richiede chemioterapia o immunosoppressione (es. Istiocitosi)*
- e) nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci biologici ad effetto immunosoppressivo*
- f) nei pazienti sottoposti a terapia cellulare con espressione di recettore chimerico sui linfociti T (CAR-T)*
- g) nei pazienti con citopenia grave di origine autoimmune o da insufficienza midollare*
- h) nei pazienti splenectomizzati o con asplenia funzionale*

## Quando vaccinare

La vaccinazione contro il COVID-19 è da considerare prioritaria, anche rispetto ad altre vaccinazioni, vista la persistenza dello stato emergenziale di pandemia, la continua circolazione virale con recrudescenza soprattutto nella stagione autunnale ed invernale, l'emergenza di varianti più contagiose come la variante Delta e la variante Omicron, e, per l'età pediatrica, la mancanza di farmaci di prevenzione pre-o-post-esposizione al virus o nella fase paucisintomatica, ad esempio, monoclonali anti-spike casirivimab/indevimab per età < 12 anni oppure sotrovimab o il nuovo antivirale molnupiravir per età < 18 anni. La scelta del momento in cui eseguire la vaccinazione per un paziente in trattamento è oggetto di discussione in quanto studi specifici non sono stati condotti. Pertanto la scelta va personalizzata sulla base dell'intensità di cura del momento e del tipo di trattamento in atto. Questo per 2 motivi: 1) evitare il sovrapporsi di eventi avversi rari, inattesi, del vaccino alla tossicità acuta d'organo dovuta al trattamento chemioterapico o al trattamento con farmaci biologici; 2) consentire al sistema immunitario il recupero della capacità di risposta vaccinale. Nei pazienti pediatrici oncologici, la risposta immunitaria ai vaccini è stata osservata anche durante la chemioterapia nei soggetti con un valore di linfociti > 700/mm<sup>3</sup>, con malattia di base in remissione e in assenza di terapia con steroidi, chemioterapia intensiva, ed infezioni<sup>25</sup>.

Negli adolescenti e giovani adulti (16-30 anni), sono state segnalati casi di miocardite post-vaccinazione COVID-19, per cui è consigliabile distanziare la vaccinazione dalla somministrazione di farmaci associati a un rischio di miocardite e pericardite come le antracicline, le alte dosi di citarabina e i farmaci anti-PD-1. Le antracicline possono dare una cardiotossicità acuta e pericardite entro una settimana dalla somministrazione<sup>26</sup>. La citarabina somministrata ad alte dosi ( $\geq 6000$  mg/m<sup>2</sup>) può dare cardiotossicità e pericardite fino a 4 settimane dopo la somministrazione nell'ambito di una reazione di ipersensibilità ritardata di tipo IV<sup>27,28</sup>. I farmaci anti-PD-1, inibitori di checkpoint immunitari, possono associarsi alla comparsa di pericardite fino a 6-8 settimane dopo la loro somministrazione<sup>29,30</sup>. Nei soggetti sottoposti a terapia con farmaci B linfociti-depletanti, in particolare il rituximab, si è osservato la quasi completa assenza di risposta vaccinale anticorpale entro 6 mesi dall'ultima somministrazione<sup>31</sup>. Nei soggetti adulti sottoposti a terapia CAR-T, che induce una prolungata ipogammaglobulinemia e marcata linfopenia B, la vaccinazione eseguita ad una distanza mediana di 401 giorni (range, 113–819) dal trattamento ha mostrato una risposta del 21% dopo la prima dose e del 30% dopo la seconda dose<sup>32</sup>. Nei soggetti sottoposti a trapianto allogenico, le risposte vaccinali anticorpali e cellulari (in particolare nei soggetti con aplasia B-cellulare) sono invece state osservate nel 75% dei pazienti a una distanza mediana di 32 mesi (range



3-263) dal trapianto<sup>33</sup>. L'intervallo tra terapia cellulare (CAR-T o trapianto) e vaccinazione nei vari studi è di 3 mesi in quanto questo è considerato l'intervallo minimo per osservare una ripresa della risposta immunitaria specifica.

### **Enunciati:**

*8) La vaccinazione contro il COVID-19 va eseguita nel paziente clinicamente stabile, non febbrile, non sottoposto a terapia steroidea  $\geq 0,5$  mg/kg/die*

*9) nei pazienti in trattamento chemioterapico attivo, rispettare i seguenti intervalli di tempo prima della vaccinazione:*

*a) dall'ultima somministrazione di antracicline: 7 giorni*

*b) dall'ultima somministrazione di citarabina alte dosi (dose cumulativa  $\geq 6000$  mg/m<sup>2</sup>): 4 settimane*

*c) dalla somministrazione di anti-PD-1/PD-1L: 6-8 settimane*

*10) nei pazienti sottoposti a terapia cellulare (trapianto o CAR-T), eseguire la vaccinazione alla distanza minima di 3 mesi dalla procedura*

*11) nei pazienti sottoposti a terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) o terapia con altri monoclonali che determinano una grave e persistente linfocitopenia-B, eseguire la vaccinazione almeno 6 mesi dopo l'ultimo trattamento*

### **Controindicazioni alla vaccinazione e rischio di eventi avversi gravi**

I vaccini ad mRNA sono formulati come nanoparticelle lipidiche rivestite da polietilenglicole (PEG), una sostanza usata in molti prodotti farmaceutici o cosmetici. Una pregressa, documentata, allergia al PEG è una controindicazione al vaccino ad mRNA. Un'altra controindicazione alla seconda dose di vaccino ad mRNA è una reazione anafilattica alla prima dose, evento molto raro, pari a circa 4,7 casi per milione di dosi somministrate<sup>34</sup>. In questi casi, la vaccinazione può essere eseguita o completata con un vaccino non ad mRNA, se autorizzato per età.

Le reazioni allergiche, non anafilattiche, ad una prima dose di vaccino COVID-19 non sono una controindicazione assoluta alla somministrazione della seconda dose. In questo caso, la decisione a procedere sarà da valutare dopo consulenza dello specialista allergologo e da effettuare sotto osservazione medica. Non sono, invece, controindicazioni alla vaccinazione COVID-19 le precedenti reazioni allergiche ad altri vaccini, le allergie a farmaci, a cibi, a inalanti, al veleno di insetti, l'asma, che vanno gestite con un'osservazione più prolungata del soggetto in sede vaccinale (30-60 minuti invece dei 15 minuti standard) o eventualmente, con la consulenza dell'allergologo

I soggetti con reazione allergica alla PEG-asparaginasi non hanno una controindicazione assoluta alla vaccinazione COVID-19. Infatti, è possibile che l'allergia sia dovuta all'L-asparaginasi invece che alla componente PEG. Il tipo di PEG usato nei vaccini ad mRNA è differente da quello usato in altri farmaci e preparati per cui la cross-reattività non è certa. In 2 studi, in cui 32 e 19 pazienti, con storia di allergia alla PEG-L-Asparaginasi, sono stati vaccinati con 2 dosi del vaccino ad mRNA BNT162b Pfizer-BioNTech, nessun paziente ha sviluppato segni o sintomi di allergia <sup>36,37</sup>. In questi casi, è pertanto raccomandato procedere dopo consulenza dell'allergologo ed attuare un'osservazione più prolungata del soggetto in sede vaccinale (30-60 minuti invece dei 15 minuti standard) .

### **Enunciati:**

*12) La storia di pregressa anafilassi al PEG o l'anafilassi dopo una prima dose di di vaccino ad mRNA è una controindicazione rispettivamente al vaccino ad mRNA o alla seconda dose con vaccino ad mRNA*

*13) Una pregressa reazione allergica alla PEG-Asparaginasi non controindica la somministrazione del vaccino COVID-19 ad mRNA*

*14) Una pregressa reazione allergica ad altri vaccini, l'allergia a cibi, farmaci, inalanti, insetti, l'asma non sono controindicazioni alla vaccinazione COVID-19 con vaccino ad mRNA*

*15) La vaccinazione dei soggetti considerati a maggior rischio di anafilassi per storia personale di allergia grave o comorbidità (esempio mastocitosi, asma non controllata) vanno gestiti in collaborazione con l'allergologo.*

### **Eventi avversi rari**

Nonostante il profilo di sicurezza e tollerabilità dei vaccini a mRNA sia favorevole, sono state riportate, come rara complicanza, la miocardite e la pericardite, soprattutto nei soggetti maschi, giovani, di età inferiore ai 30 anni giovani che hanno ricevuto il vaccino a mRNA <sup>38</sup>. In Israele, dove la popolazione ha ricevuto il vaccino ad mRNA BNT162b Pfizer-BioNTech l'incidenza di miocardite è stata di 1:26.000 nei maschi e 1:228.000 nelle femmine. Rispetto alla popolazione non vaccinata, la maggiore incidenza è stata osservata per la fascia di età di 16-25 anni <sup>39</sup>. In due recenti studi epidemiologici europei, uno francese e uno condotto nei paesi nordici, ha mostrato che miocardite e pericardite sono eventi "molto rari" con un'incidenza di circa 1:10.000 vaccinati. La complicanza insorge da pochi giorni a 14 giorni dopo la somministrazione ed è più frequente nei maschi giovani <sup>40</sup>.

Inoltre, l'incidenza di miocardite/pericardite è maggiore dopo il vaccino ad mRNA-1273 (Moderna-Spikevax), ed è pari, nello studio francese (fascia di età 12-29 anni), a 1,3:10.000 casi, e, nello

studio nordico (fascia di età 16-24 anni), a 1,9:10.000 casi rispetto ai non vaccinati; con il vaccino mRNA BNT162b (Pfizer-BioNTech) l'incidenza di miocardite/pericardite è stata 0,26:10.000 nello studio francese e 0,57 nello studio nordico rispetto ai non vaccinati. Considerando questi dati, se possibile, il vaccino mRNA BNT162b (Pfizer-BioNTech) è da preferirsi nei soggetti di età < 18 anni<sup>19,20</sup>.

La presentazione clinica della miocardite dopo vaccinazione è stata generalmente lieve con risposta al trattamento conservativo o sintomatico. Da notare che dopo infezione SARS-CoV-2 la complicità miocardite è maggiore, 11.54 eventi/100.000 persone.

A differenza dei vaccini a vettore adenovirale (AstraZeneca/VaxZevria e Janssen/COVID-19), nei vaccini a mRNA non è stata riportata la complicità grave di trombosi/trombocitopenia indotta da vaccino (Virus-induced Thrombosis and Thrombocytopenia-VIIT). Sono stati riportati, invece, casi di piastrinopenia immune comparsi nelle prime 2 settimane dopo la vaccinazione (in genere la prima dose): 17 casi negli Stati Uniti nel periodo Gennaio-Febbraio 2021 in cui sono stati vaccinati 20 milioni di persone<sup>41</sup>. La piastrinopenia immune è riportata anche per altre vaccinazioni, ad esempio 1:40.000 bambini vaccinati per morbillo-rosolia-parotite, ma la rarità degli eventi registrati non permette la distinzione tra evento indotto dalla vaccinazione (rapporto causale) ed evento coincidente con la vaccinazione (rapporto casuale), in quanto la piastrinopenia immune si manifesta nella popolazione pediatrica o adulta anche al di fuori di ogni correlazione temporale con le vaccinazioni. Questi aspetti sottolineano l'importanza della sorveglianza sulla popolazione per identificare gli eventi avversi rari, con un'incidenza inferiore a 1:100.000-1:1.000.000, di difficile rilevamento negli studi autorizzativi dove viene valutato un numero più limitato di soggetti.

### **Enunciati:**

*16) La vaccinazione COVID-19 con vaccino ad mRNA non va eseguita nei pazienti con segni clinici di miocardite, pericardite, cardiopatia reumatica o deficit di contrattilità miocardica, ma posticipata fino alla loro risoluzione*

*17) Il rischio potenziale di piastrinopenia immune non rappresenta una motivazione per controindicare la vaccinazione COVID-19.*

### **Terza dose e vaccinazione post-infezione**

Nei pazienti oncoematologici ed immunodepressi è prevista una terza dose di vaccino una volta completato il ciclo vaccinale con 2 dosi di vaccino a mRNA. La terza dose di vaccino è definita come 1) "extended dose" o dose addizionale, oppure 2) "booster dose"<sup>42-45</sup>.

L'extended dose è una dose aggiuntiva somministrata ad almeno 4 settimane dalla seconda dose vaccinale nei pazienti appartenenti a quelle categorie fragili in cui è nota una ridotta risposta

anticorpale. La dose di vaccino mRNA è identica a quella usata per il ciclo vaccinale primario e cioè 30 ug per BNT162b Pfizer-BioNTech e 100 ug per mRNA-1273 (Moderna-Spikevax). Nei pazienti oncoematologici in trattamento, nei pazienti trapiantati, nei pazienti immunosoppressi o affetti da immunodeficienza vi è pertanto l'indicazione a ricevere una terza dose a distanza di almeno 28 giorni dal completamento del ciclo vaccinale.

La dose booster è invece una terza dose somministrata ad almeno 5-6 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale al fine di contrastare il declino, con il tempo, della risposta anticorpale in soggetti con sistema immunitario normale e di età  $\geq 18$  anni. La dose di vaccino mRNA è identica a quella usata per il ciclo vaccinale primario per BNT162b Pfizer-BioNTech (30 ug) mentre è ridotta a 50 ug per mRNA-1273 (Moderna-Spikevax). La dose booster è prioritaria particolarmente nei soggetti appartenenti a categorie ad alto rischio di esposizione al contagio, come ad esempio il personale sanitario, ma è da raccomandare, anche ai genitori e familiari stretti di pazienti fragili.

La vaccinazione completa (2 dosi), invece di una singola dose come nell'immunocompetente, è indicata, nei pazienti oncoematologici ed immunodepressi che hanno contratto l'infezione SARS-CoV-2 sia in modo asintomatico che sintomatico (COVID-19) a partire dal 3° mese dall'infezione<sup>46</sup>.

### **Enunciati:**

*18) I pazienti oncoematologici pediatrici o adolescenti hanno indicazione a ricevere una terza dose di vaccino ad mRNA, o nel caso di pregressa infezione SARS-Cov-2, la vaccinazione completa di 2 dosi*

*19) La terza dose è indicata almeno 4 settimane dopo la seconda dose per i gruppi di pazienti in cui è atteso (es CAR-T, linfomi, leucemie) o documentato (controllo anticorpale) una ridotta risposta, oppure dopo 5-6 mesi dalla seconda dose per prevenire il declino anticorpale o secondo le disposizioni più recenti delle autorità regolatorie; in caso di pregressa infezione SARS-CoV-2, è indicata la vaccinazione completa a 2 dosi a partire dal 3 mese dall'infezione.*

### **Misure di prevenzione generali**

La vaccinazione non conferisce al soggetto una protezione assoluta e duratura nel tempo. Inoltre ci sono fasce di popolazione in cui il virus circola ampiamente (non vax, no mask, popolazione pediatrica). Pertanto il rischio di contagio rimane elevato soprattutto nei mesi dell'anno in cui la circolazione del virus aumenta favorito da motivi climatici o dove vi sono concentrazioni di persone.

In attesa di poter estendere la vaccinazione all'intera popolazione, è raccomandata la vaccinazione dei genitori, dei familiari stretti e il mantenimento delle misure di protezione individuale e sociale come l'uso della mascherina, l'igiene delle mani e il distanziamento fisico o sociale. In questo ambito la vaccinazione annuale per l'influenza per il paziente e i familiari rimane una misura di prevenzione raccomandata.

### **Enunciati:**

*20) La vaccinazione COVID-19 dei familiari e dei conviventi stretti è raccomandata, inclusa la terza dose, in accordo alle indicazioni delle autorità regolatorie per le varie fasce di età*

*21) I dispositivi di protezione individuale come la mascherina filtrante, l'igiene delle mani e il distanziamento fisico o sociale rimangono i cardini di prevenzione dell'infezione SARS-CoV-2 nei pazienti oncoematologici pediatrici.*

### **Commento finale**

La votazione da parte dei Centri AIEOP ha mostrato un accordo complessivo su tutti gli enunciati (punteggio da 3 a 5 > 66% dei votanti per tutti i 21 enunciati). Nessun centro ha mostrato forte disaccordo in uno degli enunciati proposti che sono da considerare pertanto approvati.

Un solo centro dei 31 votanti ha espresso disaccordo per gli enunciati 12 e 13 relativi all'indicazione della vaccinazione nei soggetti allergici al PEG o con pregressa reazione allergica alla Peg-Asparaginasi. Per questi 2 enunciati, anche la votazione degli altri centri è stata più distribuita e non concentrata sul massimo accordo. Questo testimonia che la gestione del paziente a rischio di reazione allergica grave necessita una valutazione attenta dei rischi benefici personalizzata sul paziente e in un ambito multidisciplinare.

Questo documento evidenzia come la comunità dei pediatri oncoematologi italiani riconosce che i pazienti affetti da patologie oncologiche, da immunodeficienze primitive o secondarie e da citopenie di origine autoimmune o da insufficienza midollare rappresenta un'ampia categoria di bambini fragili in cui la vaccinazione ha un ruolo importante per prevenire l'infezione e la malattia da SAS-CoV-2, permettere lo svolgimento regolare delle cure chemioterapiche o immunosoppressive e dei controlli o dei ricoveri ospedalieri ed impedire ritardi di trattamento.

## **Bibliografia**

- 1) O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590:140-5
- 2) Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Health* 2020; 4:653-61
- 3) Cesaro S, Compagno F, et al. Screening for SARS-CoV-2 infection in pediatric oncology patients during the epidemic peak in Italy. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28466. doi: 10.1002/pbc.28466. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32539233; PMCID: PMC7323075
- 4) Bisogno G, Provenzi M, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italian Pediatric Oncology Patients: A Study From the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Nov 10;9(5):530-534. doi: 10.1093/jpids/piaa088. PMID: 32652521; PMCID: PMC7454778.
- 5) Baretta V, Colombini A, et al. Infezione da SARS-COV-2: analisi della seconda e terza ondata nei centri di Oncoematologia pediatrica italiani – Gruppo di Lavoro Infezioni AIEOP. Abstract 007. XLVI Congresso Nazionale AIEOP, 3-8 ottobre 2021
- 6) Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, Homsy MR, Muniz-Talavera H, Ranadive R, Metzger M, Friedrich P, Agulnik A, Jeha S, Lam C, Dalvi R, Hessissen L, Moreira DC, Santana VM, Sullivan M, Bouffet E, Caniza MA, Devidas M, Pritchard-Jones K, Rodriguez-Galindo C, Global Registry of COVID-19 in Childhood Cancer (2021) Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *Lancet Oncol* S1470-2045(21)00454-X. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00454-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00454-X)
- 7) Allen H. Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 variant of concern B.1.617.2: national case-control study 2021. <https://khub.net/>
- 8) <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
- 9) <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-data-16-december>

- 10) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529>
- 11) <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-data-16-december>
- 12) Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2021 Dec 29. doi: 10.1056/NEJMc2119270. Epub ahead of print. PMID: 34965358
- 13) Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C, Kreiss Y, Alroy-Preis S, Regev-Yochay G, Mendelson E, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med.* 2021 Dec 29. doi: 10.1056/NEJMc2119358. Epub ahead of print. PMID: 34965337
- 14) Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, Rosen LE, Culap K, Pinto D, De Marco A, Zepeda SK, di Iulio J, Zatta F, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Dec 14:2021.12.12.472269. doi: 10.1101/2021.12.12.472269. PMID: 34931194; PMCID: PMC8687478.
- 15) [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1567238/Lista\\_AIFA\\_Immunosoppressori\\_Dose\\_Addizionale.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1567238/Lista_AIFA_Immunosoppressori_Dose_Addizionale.pdf)
- 16) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu>
- 17) Frenck RW, Klein NP, et al. (2021) Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 385:239–250 . <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
- 18) Ali K, Berman G, Zhou H, et al. (2021) Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522>
- 19) <https://www.fhi.no/en/news/2021/myocarditis-in-boys-and-young-men-can-occur-more-often-after-the-spikevax-v/>
- 20) <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/vaccines/2021/06/covid-19-mrna-vaccines-myocarditis-pericarditis.pdf?la=en>
- 21) Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, Barnett ED, Muñoz FM, Maldonado Y, Pahud BA, Domachowske JB, Simões EAF, Sarwar UN, Kitchin N, Cunliffe L, Rojo P, Kuchar E, Rämets M, Munjal I, Perez JL, Frenck RW Jr, Lagkadinou E, Swanson KA, Ma H, Xu X, Koury K, Mather S, Belanger TJ, Cooper D, Türeci Ö, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591007 Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2021 Nov 9:NEJMoa2116298. doi: 10.1056/NEJMoa2116298. Epub ahead of print. PMID: 34752019; PMCID: PMC8609605.
- 22) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>

- 23) Revon-Riviere G, Ninove L, Min V, Rome A, Coze C, Verschuur A, de Lamballerie X, André N. The BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with cancer: A monocentric experience. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:30-34. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.002. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34233234; PMCID: PMC8220943.
- 24) Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (Ed.). Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13) [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1947\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1947_allegato.pdf) .
- 25) van de Wetering MD, Vossen MT, Jansen MH, Caron HN, Kuijpers TW. Varicella vaccination in pediatric oncology patients without interruption of chemotherapy. *J Clin Virol*. 2016 Feb;75:47-52. doi: 10.1016/j.jcv.2016.01.004. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26780112.
- 26) Hengel CL, Russel PA, Gould PA, Kaye DM. Subacute anthracycline cardiotoxicity. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 59-61
- 27) Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatments, and prevention. *Drug Saf* 2000; 22:263-302
- 28) Hermans C, Straetmans N, Michaux JL, Ferrant A. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol* 1997;75:55-7
- 29) Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018; 19:e447-58
- 30) Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 18;13(20):5218.
- 31) Perry C, Luttwak E, Balaban R, Shefer G, Morales MM, Aharon A, Tabib Y, Cohen YC, Benyamini N, Beyar-Katz O, Neaman M, Vitkon R, Keren-Khadmy N, Levin M, Herishanu Y, Avivi I. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5:3053-3061.
- 32) Gastinne T, Le Bourgeois A, Coste-Burel M, Guillaume T, Peterlin P, Garnier A, Imbert BM, Drumel T, Mahe B, Dubruille V, Blin N, Lok A, Touzeau C, Tessoulin B, Jullien M, Vanthygem S, Béné MC, Moreau P, Le Gouill S, Chevallier P. Safety and antibody response after one and/or two doses of BNT162b2 Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients treated by CAR T cells therapy. *Br J Haematol*. 2021 Sep 2. doi: 10.1111/bjh.17818. Epub ahead of print. PMID: 34476803.
- 33) Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, Freund T, Amit O, Bar-On Y, Beyar-Katz O, Shefer G, Moshiahshvili MM, Karni C, Gold R, Kay S, Glait-Santar C, Eshel R, Perry C, Avivi I, Apel A, Benyamini N, Shasha D, Ben-Ami R. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy-A Single-Center Prospective Cohort Study. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:788-794.



- 34) Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Report of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14,2020-January 18, 2021. JAMA 2021;325:1101-2
- 35) Australian Society of Clinical Immunology and Allergology. COVID-19 Vaccination. Guidelines for Clinical Immunology/Allergology specialists. [https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA\\_HP\\_Guidelines\\_COVID-19\\_Vaccination\\_2021-09-20.pdf](https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Guidelines_COVID-19_Vaccination_2021-09-20.pdf)
- 36) Koo G, Anvari S, Friedman DL, Zarnegar-Lumley S, Szafron V, Kahwash BM, Onasch KM, Hall L, Phillips EJ, Stone CA Jr. mRNA COVID-19 vaccine safety in patients with previous immediate hypersensitivity to pegaspargase. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct 20:S2213-2198(21)01136-3. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.051. Epub ahead of print. PMID: 34678498; PMCID: PMC8526431
- 37) Mark C, Gupta S, Punnett A, Upton J, Orkin J, Atkinson A, Clarke L, Heisey A, McGovern C, Alexander S. Safety of administration of BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine in youths and young adults with a history of acute lymphoblastic leukemia and allergy to PEG-asparaginase. Pediatr Blood Cancer. 2021 Nov;68(11):e29295. doi: 10.1002/pbc.29295. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34398511; PMCID: PMC8441639.
- 38)<file:///C:/Users/e8002746/Downloads/covid-19-vaccination-guidance-on-myocarditis-and-pericarditis-after-mrna-covid-19-vaccines.pdf>
- 39) Mevorach D, Anis E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021 Oct 6. doi: 10.1056/NEJMoa2109730. Epub ahead of print. PMID: 34614328.
- 40)[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/EN\\_Meeting\\_highlights\\_PRAC\\_12.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/EN_Meeting_highlights_PRAC_12.2021.pdf)
- 41) Lee EJ, Beltrami Moreira M, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Immune Thrombocytopenia in de novo and pre-existing ITP patients. Blood. 2021 Sep 29;blood.2021013411. doi: 10.1182/blood.2021013411. Epub ahead of print. PMID: 34587251; PMCID: PMC8483984
- 42) <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19> .
- 43)<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
- 44) Mbaeyi S, Oliver SE, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines — United States, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 29 October 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e2>.
- 45) <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6424851.pdf>
- 46)<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79033&parte=1%20&serie=null>

**Tabella 1.** Enunciati proposti alla Consensus e risultati della votazione dei centri

N°	Enunciati	Punteggio, %					Tot.
		1	2	3	4	5	
1	<i>I pazienti pediatrici oncoematologici in trattamento sono da considerare soggetti fragili con un maggior rischio di COVID-19 grave, COVID-19 critico o decesso da COVID-19 rispetto alla popolazione pediatrica generale</i>	0	0	6.3	21.9	771.9	100
2	<i>Alla luce del rischio individuale e dell'emergenza di varianti ad elevata contagiosità, i pazienti pediatrici oncoematologici, hanno indicazione prioritaria alla vaccinazione COVID-19 entro i 6 mesi dalla fine della chemioterapia o di altro trattamento attivo o entro i 12 mesi dal trapianto</i>	0	0	0	25	75	100
3	<i>Nella popolazione pediatrica (5-11 anni) ed adolescenziale (12-17 anni) i vaccini COVID-19 ad mRNA presentano un rapporto favorevole in termini di efficacia ed eventi avversi</i>	0	0	6.3	40.6	53.1	100
4	<i>I pazienti pediatrici immunocompromessi non hanno controindicazioni specifiche, correlate al loro stato, alla vaccinazione con vaccini basati su subunità virali ricombinanti, tossoidi, componenti proteici virali o polisaccaridi batterici coniugati</i>	0	0	6.3	21.9	71.9	100.0
5	<i>La vaccinazione con vaccino COVID-19 ad mRNA è indicata nei pazienti pediatrici oncoematologici di età <math>\geq</math> 5 anni</i>	0	0	3.1	21.9	75	100
6	<i>Il ciclo vaccinale primario i pazienti pediatrici ed adolescenti immunocompromessi deve essere conforme deve essere conforme alla schedula vaccinale (dose di vaccino, numero di dosi, intervallo tra dosi) raccomandata da AIFA per la popolazione pediatrica ed adolescente generale</i>	0	0	3.1	12.5	84.4	100
7	<i>La vaccinazione contro il COVID-19 è indicata:</i> <i>a) nei pazienti con tumore ematologico (leucemia, linfoma, mielodisplasia)</i> <i>b) nei pazienti con tumore solido o tumore cerebrale</i> <i>c) nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o allogeniche</i> <i>d) nei pazienti con immunodeficienza primitiva o con disregolazione del sistema immunitario che richiede chemioterapia o immunosoppressione (es. Istiocitosi)</i> <i>e) nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci biologici ad effetto immunosoppressivo</i> <i>f) nei pazienti sottoposti a terapia cellulare con</i>	0	0	3.1	28.1	68.8	100

	<p>espressione di recettore chimerico sui linfociti T (CAR-T)</p> <p>g) nei pazienti con citopenia grave di origine autoimmune o da insufficienza midollare</p> <p>h) nei pazienti splenectomizzati o con asplenia funzionale</p>						
8	La vaccinazione contro il COVID-19 va eseguita nel paziente clinicamente stabile, non febbrile, non sottoposto a terapia steroidea $\geq 0,5$ mg/kg/die	0	0	9.7	48.4	41.9	100
9	<p>Nei pazienti in trattamento chemioterapico attivo, rispettare i seguenti intervalli di tempo prima della vaccinazione:</p> <p>a) dall'ultima somministrazione di antracicline: 7 giorni</p> <p>b) dall'ultima somministrazione di citarabina alte dosi (dose cumulativa <math>\geq 6000</math> mg/m<sup>2</sup>): 4 settimane</p> <p>c) dall'ultima somministrazione di anti-PD-1: 6-8 settimane</p>	0	3.1	12.5	34.4	50	100
10	Nei pazienti sottoposti a terapia cellulare (trapianto o CAR-T), eseguire la vaccinazione alla distanza minima di 3 mesi dalla procedura	0	0	3.1	37.5	59.5	100
11	Nei pazienti sottoposti a terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20 (esempio rituximab) o terapia con altri monoclonali che determina una grave e persistente linfocitopenia-B, eseguire la vaccinazione almeno 6 mesi dopo l'ultimo trattamento	0	0	18.8	18.8	62.5	100
12	La storia di pregressa anafilassi al PEG o l'anafilassi dopo una prima dose di vaccino ad mRNA sono controindicazioni rispettivamente al vaccino ad mRNA o alla seconda dose con vaccino ad mRNA	0	3.1	3.1	25	68.8	100.0
13	Una pregressa reazione allergica alla PEG-Asparaginasi non controindica la somministrazione del vaccino COVID-19 ad mRNA	0	3.1	15.6	34.4	46.9	100
14	Una pregressa reazione allergica ad altri vaccini, l'allergia a cibi, farmaci, inalanti, insetti, l'asma non sono controindicazioni alla vaccinazione COVID-19 con vaccino ad mRNA	0	0	0	41.9	58.1	100.0
15	La vaccinazione dei soggetti considerati a maggior rischio di anafilassi per storia personale di allergia grave o comorbidità (esempio mastocitosi, asma non controllata) vanno gestiti in collaborazione con l'allergologo	0	0	3.1	31.3	65.6	100
16	La vaccinazione COVID-19 con vaccino ad mRNA non va	0	0	3.1	18.8	78.1	100

	<i>eseguita nei pazienti con segni clinici di miocardite, pericardite o deficit di contrattilità miocardica, ma posticipata fino alla loro risoluzione</i>						
17	<i>Il rischio potenziale di piastrinopenia immune non rappresenta una motivazione per controindicare la vaccinazione COVID-19</i>	0	0	0	28.1	71.9	100
18	<i>I pazienti oncoematologici pediatrici o adolescenti hanno indicazione a ricevere una terza dose di vaccino ad mRNA, o nel caso di pregressa infezione SARS-Cov-2, la vaccinazione completa di 2 dosi</i>	0	0	0	12.5	87.5	100
19	<i>La terza dose è indicata almeno 4 settimane dopo la seconda dose per i gruppi di pazienti in cui è atteso (es CAR-T, linfomi, leucemie) o documentato (controllo anticorpale) una ridotta risposta, oppure dopo 5-6 mesi dalla seconda dose per prevenire il declino anticorpale o secondo le disposizioni più recenti delle autorità regolatorie; in caso di pregressa infezione SARS-CoV-2, è indicata la vaccinazione completa a 2 dosi a partire dal 3 mese dall'infezione.</i>	0	0	6,3	21,9	71,9	100
20	<i>La vaccinazione COVID-19 dei familiari e dei conviventi stretti è raccomandata, inclusa la terza dose, in accordo alle indicazioni delle autorità regolatorie per le varie fasce di età</i>	0	0	0	6.3	93.8	100
21	<i>I dispositivi di protezione individuale come la mascherina filtrante, l'igiene delle mani e il distanziamento fisico o sociale rimangono i cardini di prevenzione dell'infezione SARS-CoV-2 nei pazienti oncoematologici pediatrici</i>	0	0	0	6.3	93.8	100

**Tabella 1 Supplementare.** Elenco Centri partecipanti alla Consensus

<b>Rappresentante Centro</b>	<b>DENOMINAZIONE CENTRO</b>
Valeria Petroni	Azienda Ospedali Riuniti Presidio “G. Salesi”, SOS Oncoematologia Pediatrica – <b>ANCONA</b>
Maurizio Mascarin	Centro Integrato Di Emato-Oncologia e dell’adolescenza IRCCS Centro Di Riferimento Oncologico – <b>AVIANO</b> e A.O.S. Maria degli Angeli – <b>PORDENONE</b>
Paola Muggeo	AOU Policlinico, Oncoematologia pediatrica, Dipartimento Di Pediatria – <b>BARI</b>
Daniele Zama, Francesco Baccelli	IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, SSD Oncoematologia Pediatrica – <b>BOLOGNA</b> ,
Federico Micolini	Ospedale Regionale Dipartimento Di Pediatria – <b>BOLZANO</b>
Elena Soncini	Spedali Civili, Ospedale Dei Bambini, Oncoematologia Pediatrica E TMO – <b>BRESCIA</b>
Rossella Mura	Ospedale Pediatrico Microcitamico “Antonio Cao”, Azienda Ospedaliera Brotzu, SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia Della Coagulazione – <b>CAGLIARI</b>
Milena La Spina	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica Con TMO – <b>CATANIA</b>
Nunzia Decembrino	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica Con TMO – <b>CATANIA</b>
Roberta Burnelli	AOU Sant’Anna, SSD Oncoematologia Pediatrica – <b>FERRARA</b>
Stefano Frenos	Azienda Ospedaliero-Universitaria “Anna Meyer” DAI di Oncoematologia Pediatrica – <b>FIRENZE</b>
Elio Castagnola, Maura Faraci	IRCCS “Istituto Giannina Gaslini” Dipartimento di Scienze Pediatriche ed Emato-Oncologiche – <b>GENOVA</b>
Cristina Meazza	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori SC Pediatria Oncologica – <b>MILANO</b>
Federica Barzagli	Ospedale San Raffaele U.O. Immunoematologia Pediatrica – <b>MILANO</b>
Antonella Colombini	Fondazione MBBM / AO San Gerardo Clinica Pediatrica Universitaria – <b>MONZA</b>
Maria Rosaria D’Amico, Maria Capasso	AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento Di Oncoematologia - <b>NAPOLI</b>
Mariagrazie Petris, Elisabetta Calore	Azienda Ospedaliera, Oncoematologia Pediatrica - <b>PADOVA</b>
Ottavio Ziino	ARNAS Civico Di Cristina E Benfratelli UOC Oncoematologia Pediatrica – <b>PALERMO</b>

Angelica Barone	Azienda Ospedaliero Universitaria, UOC di Pediatria ed Oncoematologia- <b>PARMA</b>
Francesca Compagno	Fondazione Irccs, Policlinico San Matteo, SC Oncoematologia Pediatrica – <b>PAVIA</b>
Katia Perruccio	A.O.U. “S.M. Della Misericordia”, Oncoematologia Pediatrica - <b>PERUGIA</b>
Daniela Onofrillo	Unità di Oncoematologia Pediatrica-Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Ospedale Civile Spirito Santo – <b>PESCARA</b>
Laura Luti	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana U.O. Oncoematologia Pediatrica – <b>PISA</b>
Federica Galaverna	IRCCS Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Dipartimento Ematologia Oncologia e medicina trasfusionale – <b>ROMA</b>
Raffaella De Santis	IRCCS Ospedale “Casa Sollievo Della Sofferenza”, UOC Oncoematologia Pediatrica – <b>SAN GIOVANNI ROTONDO</b>
Letizia Brescia	Ospedale SS. Annunziata UOC Pediatrica e Oncoematologia Pediatrica – <b>TARANTO</b>
Francesca Carraro	AOU Citta’ Della Salute E Della Scienza Presidio Infantile Regina Margherita , Oncoematologia Pediatrica E Centro Trapianti - <b>TORINO</b>
Linda Meneghello, Angelamaria Petrone	U.O.M. Pediatria Ospedale S. Chiara – <b>TRENTO</b>
Nagua Giurici	IRCCS Materno Infantile “Burlo Garofolo” Dipartimento Pediatrico SC Oncoematologia Pediatrica Ed SS Trapianto Di Midollo – <b>TRIESTE</b>
Simone Cesaro	Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – <b>VERONA</b>