

VACCINAZIONE COVID-19 IN GRAVIDANZA: RACCOMANDAZIONI ATTUALI

A cura della Dott.ssa Maria Caparello

INTRODUZIONE

Ad oggi, a partire da dicembre 2020, sono stati autorizzati quattro vaccini contro il COVID-19 per l'emergenza in Europa: i vaccini a m-RNA Comirnaty (sviluppato da Pfizer/Biontech) e Spikevax (precedentemente COVID-19 Vaccine Moderna) e i vaccini a vettore virale contro COVID-19 Vaccine Janssen e Vaxzevria (precedentemente COVID-19 Vaccine AstraZeneca). La commercializzazione è avvenuta in modo incredibilmente rapido come risultato di uno sforzo collettivo da parte delle agenzie regolatorie, delle aziende farmaceutiche e delle autorità scientifiche.

Tuttavia, tutti i vaccini contro il COVID-19 sono stati approvati sulla base di una cosiddetta approvazione condizionata. Per questo motivo, l'efficacia e la sicurezza dei vaccini sono attentamente monitorate nel contesto post-marketing del mondo reale e alle aziende produttrici di vaccini è stato chiesto di fornire dati più completi per un'ulteriore rivalutazione del profilo beneficio-rischio del vaccino da parte delle agenzie regolatorie.

Nel complesso, i vaccini contro il COVID-19 hanno dimostrato di essere altamente efficaci e sicuri nella popolazione generale. Tuttavia, i dati sull'efficacia e sulla sicurezza possono variare tra le diverse categorie, in base al rischio di sviluppare l'infezione più o meno grave da SARS-CoV-2, nonché la probabilità di manifestare reazioni avverse dopo l'immunizzazione. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di riassumere criticamente le evidenze pre e post-marketing sui potenziali benefici e rischi dei vaccini COVID-19 commercializzati in speciali studi coorte che non sono stati inclusi negli studi clinici pivot, come donne in gravidanza e allattamento, bambini e adolescenti. Viene inoltre fornita una panoramica delle raccomandazioni delle società scientifiche e delle agenzie regolatorie in merito ai vaccini contro il COVID-19 in tali categorie.

EVIDENZE BENEFICI/RISCHI DEI VACCINI COVID-19 IN COORTI SPECIALI

Per ogni coorte oggetto di studio, sono state esplorate le informazioni sulle evidenze pre-marketing del profilo beneficio/rischio dei vaccini COVID-19 ricercando gli studi in corso registrati in ClinicalTrials.gov fino al 22 luglio 2021 e rivedendo gli studi clinici pivot. Inoltre, sono state effettuate ricerche nei database MEDLINE e Google Scholar per identificare studi osservazionali, serie di casi e casi clinici relativi all'efficacia e ai rischi associati ai vaccini COVID-19 in coorti speciali del contesto post-marketing. Infine, sono stati

esplorati i siti web delle più importanti società scientifiche internazionali e nazionali e delle agenzie regolatorie per identificare le raccomandazioni sulla vaccinazione COVID 19 nelle suddette categorie. Sono state ricercate notizie relative ai vaccini contro il COVID-19 somministrati in donne in gravidanza e allattamento, ai bambini e agli adolescenti.

BAMBINI E ADOLESCENTI

PROVE PRE-MARKETING

Finora sono stati pubblicati pochi dati sulla sicurezza e l'efficacia dei vaccini contro il COVID-19 nei bambini e negli adolescenti, mentre sono in corso più di 20 studi su 15 vaccini diversi. La popolazione pediatrica viene solitamente arruolata negli studi clinici dopo l'evidenza di un profilo beneficio rischio positivo negli adulti e questo è il caso di alcuni dei vaccini COVID-19, che sono stati prima testati su adulti (a partire dai 16 anni) e poi ulteriormente estesi a età inferiori. I risultati di uno studio registrativo che ha coinvolto 2260 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni hanno portato all'approvazione di Comirnaty, il primo vaccino COVID-19 approvato nei paesi occidentali, per individui di età inferiore a 16 anni. Ha dimostrato non inferiorità rispetto ai risultati negli adulti più giovani, sia in termini di titoli anticorpali che di tasso di infezione, nonché un profilo di sicurezza rassicurante (meno dello 0,4% dei partecipanti allo studio ha manifestato eventi avversi gravi ma rapidamente risolti correlati al vaccino dopo la prima o la seconda dose). Nel luglio 2021, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha inoltre concesso un'estensione dell'indicazione per il vaccino contro il COVID-19 Spikevax nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni. I risultati di uno studio pre-marketing su adolescenti e bambini sono disponibili anche in letteratura per CoronaVac (di Sinovac). Si tratta di un vaccino completo e inattivato attualmente commercializzato da molti paesi asiatici, sudamericani e africani per gli adulti. Il vaccino è stato approvato anche per l'uso nei più giovani in alcune di queste regioni (approvato per la prima volta da Cina e Indonesia). Lo studio chiave ha reclutato circa 500 soggetti e ha riscontrato il 93% di sierconversione dopo la seconda dose, con risultati migliori per il gruppo a dose più alta. Sono stati osservati solo due casi di eventi avversi di grado 3 attribuiti alla vaccinazione. Tutti i dati pubblicati rappresentano solo i risultati di un'analisi ad interim poiché il follow-up è previsto per un massimo di 1-2 anni. I bambini/adolescenti di età inferiore ai 16 anni sono solitamente coinvolti in studi di fase II, con poche eccezioni, con età pari o superiore a 12 anni che è la classe di età più frequentemente rappresentata.

EVIDENZE POST-MARKETING

La fase successiva all'approvazione sarà particolarmente critica nella valutazione complessiva del rapporto rischio/beneficio dei vaccini contro il COVID-19 per bambini/adolescenti. Da un lato, l'efficacia del vaccino

nella valutazione pre-marketing è stata valutata attraverso l'"immunobridging", vale a dire dedurre dai dati di immunogenicità delle popolazioni più anziane. In particolare, la base primaria per stabilire l'efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni era una risposta anticorpale neutralizzante che è risultata non inferiore a quella nei destinatari del vaccino di età pari o superiore a 16 anni, per i quali era stata dimostrata l'efficacia. D'altra parte, i dati di sicurezza sono stati ottenuti solo attraverso 1 mese di follow-up dopo la dose 2 per alcuni partecipanti, rendendo così la vaccinovigilanza proattiva fondamentale per l'effettiva valutazione in tempo reale della tollerabilità e dell'efficacia dei vaccini COVID-19 in questa "coorte pediatrica". Per quanto riguarda la valutazione della sicurezza, identificare gli eventi avversi relativi (AE) per età, sesso e razza/etnia, è fondamentale per comprendere ed individuare i reali dati di sicurezza correlati al vaccino, compresi disturbi neurologici, autoimmuni e cardiovascolari. Questi dati su 26 AESI sono stati raccolti nell'ambito del progetto ACCESS (vACCine Covid-19 monitoring ReadinESS) finanziato dall'EMA. La miocardite/pericardite è stata riconosciuta come una rara complicanza delle vaccinazioni a mRNA COVID-19, soprattutto nei giovani adulti e negli adolescenti maschi. Secondo i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), i tassi di segnalazione di miocardite/pericardite sono di circa 12,6 casi per milione di dosi, per la seconda dose di un vaccino a mRNA tra i 12 e i 39 anni, con tassi di segnalazione più elevati tra i maschi di età compresa tra 12- 17 anni e quelli di età compresa tra 18-24 anni (62,8 e 50,5 casi di miocardite segnalati per milione di seconde dosi di vaccino mRNA COVID-19 somministrate, rispettivamente). Sulla base dell'ultima revisione completa, che raccoglie anche i casi pubblicati, i pazienti con miocardite presentavano invariabilmente dolore toracico, di solito 2-3 giorni dopo una seconda dose di vaccinazione a mRNA e avevano livelli elevati di troponina cardiaca, con innalzamento del tratto ST sull'elettrocardiogramma nella maggior parte dei casi e risonanza magnetica cardiaca (MRI) che indicava miocardite in tutti i pazienti testati. Il monitoraggio degli eventi di miocardite/pericardite in una popolazione di questo tipo è fondamentale e l'identificazione tempestiva di queste condizioni è necessaria per evitare indagini inutili e costose in questi pazienti. Tuttavia, la fisiopatologia alla base del meccanismo, non è stata ancora definita e l'associazione causale tra i vaccini a mRNA e la miocardite è ancora sconosciuta. In un caso, un pannello genetico della cardiomiopatia era negativo, ma i livelli di autoanticorpi contro alcuni autoantigeni e la frequenza delle cellule natural killer erano aumentati. Le ragioni della predominanza maschile nei casi di miocardite sono sconosciute, ma le differenze ormonali sessuali nella risposta immunitaria e nella miocardite, così come la potenziale sottodiagnosi di malattie cardiache nelle donne, dovrebbero essere esplorate. Sebbene siano stati ipotizzati vari meccanismi sottostanti, quasi tutti i casi erano reversibili con o senza trattamento; oltre alla terapia di supporto, in alcuni pazienti sono stati utilizzati farmaci antinfiammatori non steroidei, steroidei e colchicina. Alcuni pazienti sono stati trattati con immunoglobuline per via endovenosa e acido acetilsalicilico e alcuni con β -bloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a causa della disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

RACCOMANDAZIONE PER LA VACCINAZIONE COVID-19

Come accennato in precedenza, sulla base della valutazione positiva dei dati di sicurezza ed efficacia disponibili per questa popolazione, l'approvazione per l'uso di Comirnaty è stata estesa ai giovani adolescenti (12-15 anni) dalla Food and Drug Administration (FDA) il 10 maggio 2021 e successivamente dall'EMA il 28 maggio 2021. Il 23 luglio 2021, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha anche raccomandato un'estensione dell'indicazione per Spikevax per includere l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni.

Tuttavia, esiste un dibattito sull'effettivo profilo beneficio-rischio dei vaccini COVID-19 nei bambini/adolescenti, con alcuni esperti che sottolineano diverse criticità da considerare in modo specifico nella popolazione pediatrica. In primo luogo, le complicanze da COVID-19, come il ricovero in ospedale, la malattia grave e la morte, nonché la suscettibilità all'infezione da SARS CoV-2 sono significativamente inferiori nei bambini/adolescenti rispetto agli adulti. Pertanto, le vaccinazioni contro il COVID-19 possono avere meno effetti protettivi diretti nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti, con benefici marginali nella protezione degli altri, in particolare le persone a rischio più elevato, che sono già state immunizzate. In secondo luogo, alcuni ritengono che, poiché attualmente sono disponibili pochissimi dati sulla sicurezza (a lungo termine) in questa popolazione, sia difficile prendere decisioni sull'opportunità che i bambini ricevano i vaccini contro il COVID-19.

Al contrario, altri autori promuovono l'adozione del vaccino negli adolescenti, nel modo più rapido ed equo possibile, sottolineando le crescenti evidenze sul potenziale ruolo della vaccinazione nel proteggere l'intera società, compresi gli anziani, e nel ridurre la trasmissione domestica dell'infezione da SARSCoV-2. Le prove attuali suggeriscono che le gravi conseguenze a breve termine del COVID-19 sono considerevolmente meno comuni nei bambini rispetto agli anziani e nei primi il rischio di effetti negativi a lungo termine del COVID-19 (cioè, long covid, malattia infiammatoria multisistemica o Kawasaki) è maggiore dei potenziali rischi associati alla vaccinazione COVID-19. Il CDC degli Stati Uniti raccomanda a tutti i soggetti di età pari o superiore a 12 anni di vaccinarsi contro il COVID 19, per aiutare a proteggersi dalla malattia come strategia fondamentale.

Poiché il decorso della malattia COVID-19 è in genere più lieve negli adolescenti sani, il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) raccomanda di dare priorità nella vaccinazione contro COVID-19 ai gruppi di età più avanzata prima di rivolgersi agli adolescenti. Un'altra raccomandazione è quella di dare priorità all'inoculazione del vaccino per gli adolescenti che sono ad alto rischio di malattia grave da COVID-19, allo stesso modo di tutte le persone ad alto rischio in altre fasce d'età. Al fine di sostenere l'ulteriore processo decisionale in materia di vaccinazione degli adolescenti, l'ECDC ha inoltre evidenziato la necessità di un monitoraggio continuo della diffusione delle varianti tra i soggetti più giovani e di una valutazione degli effetti a lungo termine della COVID-19. L'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari (MHRA) ha valutato i casi emergenti

di eventi avversi rari ma gravi a seguito dell'uso di vaccini a mRNA segnalati dal Regno Unito e da altri paesi, tra cui miocardite e pericardite, prevalentemente in giovani adulti di sesso maschile. Di conseguenza, le raccomandazioni del Comitato congiunto per i vaccini e l'immunizzazione (JCVI) del Regno Unito consigliano che solo ai bambini e ai giovani di età pari o superiore a 12 anni con specifiche condizioni di salute di base per le quali sono considerati a maggior rischio di COVID-19 grave, come gravi neurodisabilità, sindrome di Down, immunosoppressione e gravi difficoltà di apprendimento, dovrebbe essere fortemente consigliata la vaccinazione.

DONNE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

EVIDENZE PRE-MARKETING

Le donne in gravidanza e in allattamento non sono state incluse in nessuno studio pre-marketing per i vaccini COVID-19, quindi finora non sono disponibili prove pre-marketing su queste categorie. Gli studi preclinici su animali che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 prima o durante la gravidanza non hanno sollevato problemi di sicurezza. La prima sperimentazione del vaccino nelle donne in gravidanza è iniziata nel febbraio 2021 (identificatore ClinicalTrials.gov NCT04754594). Si tratta di uno studio di controllo di fase II/III randomizzato con placebo su 700 donne in gravidanza sane, di età pari o superiore a 18 anni, vaccinate durante le 24-34 settimane di gestazione. Lo studio valuterà la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di due dosi di Comirnaty rispetto al placebo, somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. Lo studio valuterà anche il trasferimento di anticorpi potenzialmente protettivi ai neonati, che saranno monitorati per la sicurezza fino a circa sei mesi di età. È inoltre previsto uno studio clinico di fase II, ma non ancora in fase di reclutamento, per valutare la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità del vaccino COVID-19 Janssen in partecipanti in gravidanza sane (NCT04765384).

EVIDENZE POST-MARKETING

In assenza di dati pre-marketing, le prove post-marketing dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini COVID-19 in gravidanza sono di fondamentale importanza. Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Israele, utilizzando un ampio registro di 15.060 donne in gravidanza, ha riportato un rapporto di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 di 0,22 (IC 95% 0,11-0,43) con vaccinazione Comirnaty rispetto alla non vaccinazione, evidenziando l'effetto protettivo del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne incinte vaccinate

rispetto a quelle non vaccinate. In uno studio osservazionale su 122 donne in gravidanza (età gestazionale 35-41 settimane), è stato riscontrato che i vaccini a mRNA COVID-19 inducono una robusta risposta immunitaria materna, con trasferimento di anticorpi transplacentari rilevabile nel sangue del cordone ombelicale già 16 giorni dopo la prima dose, suggerendo così la protezione del neonato. Uno studio di coorte su 131 destinatarie del vaccino in età riproduttiva (84 donne in gravidanza, 31 in allattamento e 16 non gravide) ha mostrato che i titoli anticorpali indotti dal vaccino erano equivalenti nelle donne in gravidanza e in allattamento rispetto alle donne non gravide e anche la presenza di anticorpi nel latte materno delle donne immunizzate con vaccini a mRNA COVID-19. Inoltre, da questo studio non è emerso alcun problema di sicurezza. Coerentemente, uno studio prospettico di coorte su 84 donne che allattavano al seno che hanno ricevuto il vaccino mRNA COVID-19 ha rilevato una robusta secrezione di anticorpi IgA e IgG specifici per SARS-CoV-2 nel latte materno per 6 settimane dopo la vaccinazione. Gli anticorpi presenti nel latte materno hanno mostrato forti effetti neutralizzanti, suggerendo un potenziale effetto protettivo contro l'infezione nel neonato. Inoltre, sono in corso numerosi progetti e registri di farmacovigilanza attivi negli Stati Uniti e in Europa sulla sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 durante la gravidanza e l'allattamento. I risultati preliminari del registro v-safe non hanno mostrato problemi relativi alla sicurezza nelle donne in gravidanza che hanno ricevuto vaccini a mRNA COVID-19. Anche se non direttamente comparabili, le proporzioni di eventi avversi in gravidanza erano simili a quelle degli studi condotti prima della pandemia di COVID-19.

RACCOMANDAZIONE PER LA VACCINAZIONE COVID-19

Sebbene non sia sempre esplicitamente raccomandata, la vaccinazione COVID-19 è attualmente indicata in gravidanza e allattamento dalla maggior parte delle società scientifiche e delle agenzie regolatorie, tra cui l'ACOG, il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), il Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), il CDC e la Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia (SIGO). L'OMS attualmente raccomanda la vaccinazione nelle donne in gravidanza "quando i benefici della vaccinazione per la donna incinta superano i potenziali rischi" (ad esempio le donne ad alto rischio di esposizione o ad alto rischio di sviluppare COVID-19 grave, con comorbidità), mentre raccomanda la vaccinazione nelle donne che allattano come in altri adulti. Attualmente non vi è alcuna preferenza per l'uso di un vaccino contro il COVID-19 rispetto a un altro; tuttavia, le donne incinte di età inferiore a 18 anni sono attualmente idonee a ricevere solo Comirnaty o Spikevax perché solo i vaccini a mRNA sono autorizzati per le persone di età inferiore ai 18 anni. I vaccini contro il COVID-19 non sono stati studiati nelle donne che allattano ma, sulla base del loro meccanismo d'azione, si ritiene che i vaccini attualmente disponibili non comportino alcun rischio per le donne che allattano o per i loro bambini. Pertanto, non è necessario evitare l'inizio o interrompere l'allattamento al seno nelle pazienti che ricevono un vaccino contro il COVID-

19. Le limitate evidenze sull'uso dei vaccini contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento evidenziano la necessità di ulteriori studi su questo argomento.

VACCINI COVID-19 POST-MARKETING

SORVEGLIANZA

Lo sviluppo dei nuovi vaccini contro il COVID-19 è stato un esempio del paradigma pandemico con fasi sovrapposte, con tempi di sviluppo più brevi e una valutazione più rapida da parte delle agenzie regolatorie, soddisfacendo, al contempo, tutti i requisiti di efficacia e sicurezza. Tuttavia, alcune categorie di persone sono state inizialmente escluse dagli studi clinici registrativi (ad es. donne in gravidanza, bambini/adolescenti). La mancanza di prove pre-commercializzazione relative ai quattro vaccini contro COVID-19 autorizzati in Europa rende ancora più importante il ruolo della segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse ai vaccini per comprendere meglio l'effettivo profilo beneficio/rischio in una gamma più ampia di vaccinati. La sorveglianza attiva è fondamentale per apprezzare appieno il profilo di tollerabilità nel mondo reale. Infatti, numerosi programmi di sorveglianza post-marketing per i vaccini COVID-19 sono stati finanziati sia a livello nazionale che internazionale.

È consigliabile un registro collaborativo, così come un programma di monitoraggio attivo della sicurezza come V-safe, uno strumento basato su smartphone promosso dal CDC, o l'app COVID Symptom Study nel Regno Unito sviluppata dalla società di dati sanitari ZOE Global, che si rivela particolarmente utile per raccogliere dati del mondo reale sugli eventi riscontrati. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini in soggetti fragili è anche uno degli obiettivi del progetto ORCHESTRA, che è stato finanziato principalmente per seguire le conseguenze a lungo termine delle infezioni da SARS-CoV-2. Analogamente, l'EMA ha finanziato un progetto attivo di farmacovigilanza denominato "Covid Vaccine Monitor", preceduto da altri progetti preparatori come Early Covid Vaccine Monitor and Access, che mira a monitorare le reazioni avverse correlate ai vaccini in diversi paesi europei, utilizzando un'applicazione basata sul web sviluppata dal centro di farmacovigilanza olandese Lareb. Uno dei compiti principali di questo progetto è quello di monitorare i benefici e i rischi dei diversi vaccini COVID-19 commercializzati attraverso la raccolta di dati prospettici basati sul web in coorti speciali (tra cui donne in gravidanza e in allattamento, bambini/adolescenti.) di otto paesi europei. Il protocollo di studio è disponibile sul sito web della Rete europea dei centri di farmacoepidemiologia e farmacovigilanza (ENCePP) (numero di registro: EUPAS42504). L'Italia partecipa a un'ampia rete multidisciplinare denominata 'ilmiovaccinocovid19 collaborating group', che coinvolge circa 30 centri diversi tra centri regionali di farmacovigilanza, centri accademici, ospedali pubblici, unità sanitarie locali, società scientifiche e rappresentanti di associazioni di pazienti, nel programma di monitoraggio attraverso l'uso della versione italiana dell'app web-based sviluppata da Lareb (disponibile all'indirizzo www.ilmiovaccinocovid19.it).

CONCLUSIONI

Nel complesso, le evidenze pre e post-commercializzazione (ove disponibili) sul profilo beneficio-rischio dei vaccini anti-COVID-19 attualmente commercializzati nell'UE su popolazioni più fragili o su categorie non incluse nelle sperimentazioni pre-commercializzazione sono rassicuranti e in linea con le raccomandazioni delle società scientifiche e delle agenzie regolatorie. Oltre alle attività di farmacovigilanza di routine, nel prossimo futuro, gli studi prospettici internazionali su larga scala in corso forniranno dati clinicamente rilevanti nel complesso e, soprattutto, nelle popolazioni più fragili (ad es. donne in gravidanza e in allattamento, bambini e adolescenti, ecc.). Inoltre, sebbene la pandemia di COVID-19 riguardi tutti i paesi del mondo, esistono ancora differenze significative in termini di tassi di vaccinazione e di prove generate sulla vaccinazione contro il COVID-19 tra i paesi sviluppati e quelli in via di sviluppo.

RIFERIMENTI

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
3. Sadof J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187–201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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;397(10269):99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
5. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):212.
6. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature.* 2021;590(7844):E11. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2956-7>.
7. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team KC for DC and P. Coronavirus Disease-19: the first 7,755 cases in the Republic of Korea. *Osong public Heal Res Perspect.* 2020;11(2):85–90. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.2.05>.
8. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2302–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>.
9. Fantini MP, Reno C, Biserni GB, Savoia E, Lanari M. COVID-19 and the re-opening of schools: a policy maker's dilemma. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00844-1>.
10. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). PRIMI RISULTATI DELL'INDAGINE DI SIEROPREVALENZA SUL SARSCOV-2. 2020. <https://www.istat.it/it/archivio/246156>. Accessed 6 Aug 2021.
11. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-schools-transmission-August%202020.pdf>. Accessed 6 Aug 2021.
13. JCVI statement on COVID-19 vaccination of children and young people aged 12 to 17 years: 4 August 2021. 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-august-2021-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people-aged-12-to-17-years/jcvi-statement-on-covid-19->

vaccination-of-childrenand-young-people-aged-12-to-17-years-4-august-2021. Accessed 6 Aug 2021.

14. Willeit P, Krause R, Lamprecht B, et al. Prevalence of RT-qPCRdetected SARS-CoV-2 infection at schools: first results from the Austrian School-SARS-CoV-2 prospective cohort study. *Lancet Reg Heal Europe*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100086>.

15. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.

16. Hong H, Wang Y, Chung H-T, Chen C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):131–2. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>.

17. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2469–79. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>.

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVIDNET. 2021. https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/covid19_3.html. Accessed 6 Aug 2021.

19. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):868–73. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>.

20. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–95. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

21. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19.2020.<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed 6 Aug 2021.

22. Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(10):2465–8. <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>.

23. Bellino S, Rota MC, Riccardo F, et al. Pediatric COVID-19 cases prelockdown and postlockdown in Italy. *Pediatrics*. 2021;147(2):e2020035238. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-035238>.

24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in children and the role of school settings in transmission—secondupdate.2021.<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>. Accessed 6 Aug 2021.

25. Brookman S, Cook J, Zucherman M, Broughton S, Harman K, Gupta A. Effect of the new SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on children and young people. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(4):e9–10. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00030-4).

26. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and

efficacy of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>.

27. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-children-aged-12-17-eu>. Accessed 6 Aug 2021.

28. COVID-19 vaccine tracker. Approved vaccines. 2021. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>. Accessed 6 Aug 2021.

29. Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;S1473–3099(21):00319–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4).

30. Black SB, Law B, Chen RT, et al. The critical role of background rates of possible adverse events in the assessment of COVID-19 vaccine safety. *Vaccine.* 2021;39(19):2712–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.016>.

31. Gubernot D, Jazwa A, Niu M, et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021;39(28):3666–77. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.016>.

32. European Medicines Agency. EMA commissions independent research to prepare for real-world monitoring of COVID-19 vaccines. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-commissions-independent-research-prepare-real-world-monitoring-covid-19-vaccines>. Accessed 6 Aug 2021.

33. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices—United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27):977–82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>.

34. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation.* 2021. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>.

35. European Medicines Agency. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/frst-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>. Accessed 6 Aug 2021.

36. Wilkinson D, Finlay I, Pollard AJ, Forsberg L, Skelton A. Should we delay covid-19 vaccination in children? *BMJ.* 2021;8(374): n1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1687>.

37. Lavine JS, Bjornstad O, Antia R. Vaccinating children against SARS-CoV-2. *BMJ.* 2021;13(373): n1197. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1197>.

38. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and

adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>.

39. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome—a new challenge in the pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(4):393–5. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2023158>.

40. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–80. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.

41. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;3(369): m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.

42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines for Children and Teens. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>. Accessed 6 Aug 2021.

43. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC report outlines considerations for COVID-19 vaccination adolescents. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/newsevents/ecdc-report-outlines-considerations-covid-19-vaccination-adolescents>.

44. Morgan L, Schwartz JL, Sisti DA. COVID-19 vaccination of minors without parental consent. *JAMA Pediatr*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1855>.

45. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;1(370): m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.

46. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth. 2020. <https://www.who.int/newsroom/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-andchildbirth>. Accessed 6 Aug 2021.

47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/99912>. Accessed 6 Aug 2021.

48. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by Pregnancy Status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641–7. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>.

49. Richtmann R, Torloni MR, Oyamada Otani AR, et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: a case series. *Case Rep Women's Heal*. 2020;12(27): e00243. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00243>.

50. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with

SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00565-72. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>.

51. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: an uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta.* 2021;15(104):261-6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.012>.

52. Baral G, Shrestha O, Baral RS. Thrombotic pathology in placenta of COVID positive pregnancy. *J Nepal Health Res Counc.* 2021;19(1):206-8. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v19i1.3403>.

53. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2021;193(16):E540-8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>.

54. Ravaldi C, Wilson A, Ricca V, Homer C, Vannacci A. Pregnant women voice their concerns and birth expectations during the COVID-19 pandemic in Italy. *Women Birth.* 2021;34(4):335-43. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2020.07.002>.

55. Ravaldi C, Ricca V, Wilson A, Homer C, Vannacci A. Previous psychopathology predicted severe COVID-19 concern, anxiety, and PTSD symptoms in pregnant women during "lockdown" in Italy. *Arch Womens Ment Health.* 2020;23(6):783-6. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01086-0>.

56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. Accessed 6 Aug 2021.

57. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021;12: e2111035. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>.

58. Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, et al. Antibody response to coronavirus disease 2019 (COVID-19) messenger RNA vaccination in pregnant women and transplacental passage into cord blood. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):278-80. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004438>.

59. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21):00187-93. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>.

60. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. *JAMA.* 2021;325(19):2013-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5782>.

61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>. Accessed 6 Aug 2021.

62. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273–82. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2104983>. 63. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197–207. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000 00000002899>.

64. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccinationconsiderations-for-obstetric-gynecologic-care>. Accessed 6 Aug 2021.

65. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. 2021. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/>. Accessed 6 Aug 2021.

66. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnant women are now eligible for the Pfizer COVID-19 vaccine. 2021. <https://ranzcog.edu.au/news/pregnant-women-are-now-eligible-for-the-pfzer-cov>. Accessed 6 Aug 2021.

67. Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia. Gravidanza e Vaccinazione anti COVID. 2021. https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2021/05/PositionPaper_Gravidanza_Vaccinazione_anti_COVID_05.05.2021.pdf. Accessed 6 Aug 2021.

68. World Health Organization. Update on WHO Interim recommendations on COVID-19 vaccination of pregnant and lactating women. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/updateon-who-interim-recommendations-on-covid-19-vaccination-ofpregnant-and-lactating-women>. Accessed 6 Aug 2021.

69. Chavan M, Qureshi H, Karnati S, Kollikonda S. COVID-19 vaccination in pregnancy: the benefits outweigh the risks. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2021;43(7):814–6. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.03.010>.

70. European Medicines Agency Monitoring of COVID-19 medicines. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines-0>. Accessed 6 Aug 202