

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

6

27/12/2020 - 26/06/2021



Si ringrazia per la collaborazione:
Ufficio 3 - Sistema informativo sanitario nazionale-Direzione generale
della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica -
Ministero della Salute;
Comitato Scientifico per la Sorveglianza Post-marketing dei Vaccini Covid-19;
Ufficio Stampa e Comunicazione - AIFA



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INTRODUZIONE ALLA LETTURA

Nessun prodotto medicinale può essere mai considerato esente da rischi. Ognuno di noi, quando decide di servirsi di un farmaco o di sottoporsi a una vaccinazione, dovrebbe avere presente che quello che sta facendo è bilanciare i benefici con i rischi. Verificare che i benefici di un vaccino siano superiori ai rischi e ridurre questi al minimo è responsabilità delle autorità sanitarie che regolano l'immissione in commercio dei prodotti medicinali. Servirsi di un farmaco in maniera corretta, ponderata e consapevole è responsabilità di tutti.

Il nostro Paese è dotato di un sistema di farmacovigilanza che, ormai da molti anni, dedica un'attenzione particolare e un apposito impianto organizzativo proprio al monitoraggio di quello che succede dopo la somministrazione di un vaccino.

Si tratta di un sistema aperto, dinamico, cui tutti (professionisti sanitari, pazienti, genitori, cittadini) possono inviare le proprie segnalazioni contribuendo al monitoraggio dell'uso sicuro dei vaccini e dei medicinali in genere. Inoltre, il sistema ha piena trasparenza e offre l'accesso ai dati aggregati, interrogabili sul sito web dell'AIFA.

È grazie a questo sistema di farmacovigilanza che è possibile realizzare questo Rapporto, che prevede un aggiornamento mensile e segue puntualmente l'andamento della campagna vaccinale contro COVID-19.

Una corretta informazione è alla base di ogni scelta consapevole e questo Rapporto intende offrire a tutti un'informazione tempestiva, comprensibile e consolidata.

GUIDA ALLA LETTURA DEI DATI

Questo Rapporto descrive le segnalazioni di reazioni che sono state osservate dopo la somministrazione del vaccino. Ciò non significa che queste reazioni siano state causate dal vaccino. Potrebbero essere un sintomo di un'altra malattia o potrebbero essere associate a un altro prodotto assunto dalla persona che si è vaccinata. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza. Per orientarsi in questo processo di indagine e analisi è necessario sapere che:

- un **evento avverso** è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione;
- una **reazione avversa**, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco;
- un **effetto indesiderato** è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

Indagare **ogni evento** che compare dopo una vaccinazione serve a raccogliere quante più informazioni possibili e ad aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti, di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione.

In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).

Un ampio numero di segnalazioni, quindi, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'**elevata capacità** del sistema di farmacovigilanza nel **monitorare la sicurezza**.

Come si indaga una segnalazione

Ogni segnalazione rappresenta un **sospetto** che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo che porta, via via, a riconoscere se la reazione che è stata descritta possa avere una relazione con la somministrazione del vaccino. Il processo di analisi del segnale segue modalità standardizzate in modo che sia sempre possibile confrontarle con altri segnali e altri processi analoghi.

Per questo motivo il Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha messo a punto un algoritmo specifico che tiene conto di:

- relazione temporale fra la vaccinazione e la reazione segnalata;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell'associazione tra la vaccinazione e la reazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell'evento segnalato nella popolazione generale, anche non vaccinata;
- plausibilità biologica.

Si tratta, perciò, di raccogliere tutti i dati disponibili per definire le caratteristiche dell'evento che è stato segnalato. Si approfondiscono: la plausibilità della relazione temporale e biologica con la vaccinazione, la frequenza con cui l'evento si manifesta in relazione al vaccino somministrato rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si può riscontrare nella popolazione generale e si valuta la coesistenza di altre condizioni che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione.

Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la **probabilità** per cui un vaccino e quel certo evento associato nel tempo siano legati da un rapporto di causa, cioè la probabilità per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino¹.

Questo processo di valutazione, che consente di discriminare via via nel gran numero di segnali preso in considerazione in partenza, può produrre tre possibili interpretazioni:

- **correlabile**: l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- **non correlabile**: altri fattori possono giustificare l'evento;
- **indeterminata**: l'associazione temporale è compatibile, ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le eventuali segnalazioni prive di informazioni sufficienti, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti, si definiscono **non classificabili**.

La sorveglianza sulla potenziale associazione fra un certo evento e un vaccino tiene conto anche di valutazioni più generali.

Per esempio si mettono a confronto il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa in seguito alla somministrazione del vaccino rispetto alle segnalazioni di **quella stessa reazione avversa** dopo la somministrazione di un **qualsiasi altro farmaco**, per cercare di mettere in luce se un certo evento venga segnalato più frequentemente per un certo medicinale.

L'analisi osservato/atteso permette invece di confrontare la frequenza con cui, in una determinata finestra temporale, un evento si osserva in relazione alla vaccinazione, rispetto alla frequenza con cui **lo stesso evento si osserva nella popolazione generale**.

Entrambe le valutazioni permettono di identificare la possibilità di una potenziale associazione, che in quel caso sarebbe da approfondire ulteriormente.

¹ per approfondimento: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1

HIGHLIGHTS



Al 26 giugno 2021 sono state inserite 154 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

Le segnalazioni riguardano soprattutto Comirnaty, che è stato il più utilizzato, e solo in minor misura Vaxzevria; i vaccini Spikevax (ex- COVID-19 Vaccino Moderna) e COVID-19 Vaccino Janssen risultano meno utilizzati.



L'andamento delle segnalazioni e i relativi tassi sono sostanzialmente stabili nel tempo.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (87,9% circa) che si risolvono completamente e solo in minor misura come gravi (11,9%), con esito in risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi.



Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, reazione locale o dolore in sede di iniezione, brividi e nausea.

Si conferma che le reazioni avverse gravi correlabili più frequentemente segnalate configurano un quadro di sindrome simil-influenzale con sintomatologia intensa, più frequente dopo la seconda dose dei vaccini a mRNA e dopo la prima dose di Vaxzevria.



I dati elaborati e descritti in questi report devono essere considerati come descrittivi di un processo dinamico in continua evoluzione

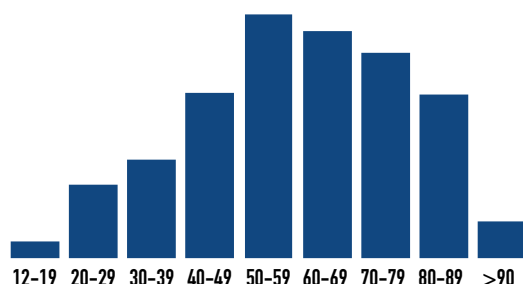
Periodo di riferimento 27/12/2020 - 26/06/2021

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

49.512.799

Comirnaty 70,6%
Spikevax 9,6%
Vaxzevria 17,3%
Vaccino Janssen 2,5%



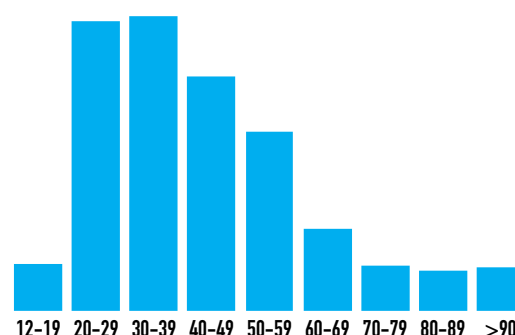
**SOMMINISTRAZIONI
PER FASCE D'ETÀ**

	1 ^a dose	2 ^a dose
SOMMINISTRAZIONI PER DOSE	67%	33%

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

76.206

Comirnaty 69,0%
Spikevax 5,2%
Vaxzevria 24,7%
Vaccino Janssen 1,1%



**TASSO DI SEGNALAZIONE
PER FASCE D'ETÀ**

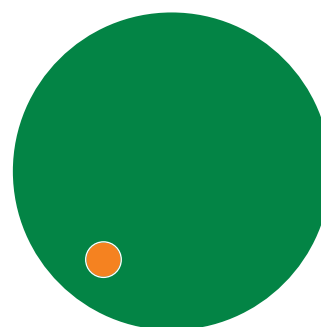
	1 ^a dose	2 ^a dose
TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE	164	134

**I VACCINI OFFRONO MASSIMA PROTEZIONE
CONTRO COVID-19 ENTRO 2-3 SETTIMANE
DAL COMPLETAMENTO DEL CICLO VACCINALE**



**PRENOTA ED EFFETTUA LA 2^a DOSE DI VACCINO,
SE RACCOMANDATA**

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



GRAVI
11,9%

NON GRAVI
87,9%

LO 0,2% DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NON È DEFINITO

ANALISI DEI DATI

DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/06/2021

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione per COVID-19 sono 4:

- Comirnaty (Pfizer/BioNTech), vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020;
- Spikevax (Moderna), vaccino a mRNA autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
- Vaxzevria (AstraZeneca), vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;
- COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag), vaccino a vettore virale autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021.

Alla data del 26/06/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza **76.206 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione** su un totale di **49.512.799 dosi di vaccino**, con un **tasso di segnalazione di 154 ogni 100.000 dosi somministrate**. La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate per tipologia di vaccino è riportata nella tabella 1.

Comirnaty è il vaccino attualmente più utilizzato nella campagna vaccinale italiana (70,6%), seguito da Vaxzevria (17,3%), Spikevax (9,6%) e COVID-19 Vaccino Janssen (2,5%)². Come già osservato nei precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni (Comirnaty 69%, Vaxzevria 24,7%, Spikevax 5,2% e COVID-19 vaccino Janssen 1,1%).

Cos'è il tasso di segnalazione?

Il tasso di segnalazione è il rapporto fra il numero di segnalazioni inserite nel sistema di Farmacovigilanza rispetto al numero di dosi somministrate, al momento dell'estrazione dei dati. Questo valore viene riportato come numero di segnalazioni che si osservano ogni 100.000 dosi somministrate, in maniera tale da ottenere una misura standardizzata e confrontabile del funzionamento del sistema.

Tabella 1 - Segnalazioni, dosi somministrate e relativi tassi per vaccini COVID-19 attualmente autorizzati

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/06/2021	Dosi somministrate al 26/06/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	52.604	34.962.870	150	149-151
Spikevax	3.947	4.733.984	83	80-85
Principio attivo mRNA (brand non specificato)	14	-	-	
Vaxzevria	18.827	8.600.057	219	216-222
Janssen	816	1.215.888	34	31-37
Totale	76.208*	49.512.799	154	153-155

*il numero totale delle segnalazioni per vaccino commerciale non corrisponde al totale delle schede presenti nella RNF ma è maggiore in quanto in due schede sono indicati due vaccini sospetti (dopo vaccinazione eterologa)

² Il numero di dosi somministrate al 26/06/2021 è reso disponibile dal Ministero della Salute al seguente link: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>; l'estrazione dei dati è stata effettuata in data 30/06/2021

L'andamento nel tempo del numero di segnalazioni rispetto al numero di dosi somministrate nel periodo in esame per tutti i vaccini è riportato nella figura 1a, mentre la figura 1b descrive lo stesso andamento per numero di dose (1^a o 2^a dose). Come descritto nel precedente Rapporto, si conferma un incremento modesto delle segnalazioni rispetto al considerevole aumento del numero di somministrazioni, con un andamento stabile negli ultimi mesi.

Si ricorda che l'andamento descritto rappresenta una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e può modificarsi nel tempo.

Figura 1a - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, in funzione delle dosi di vaccino somministrate

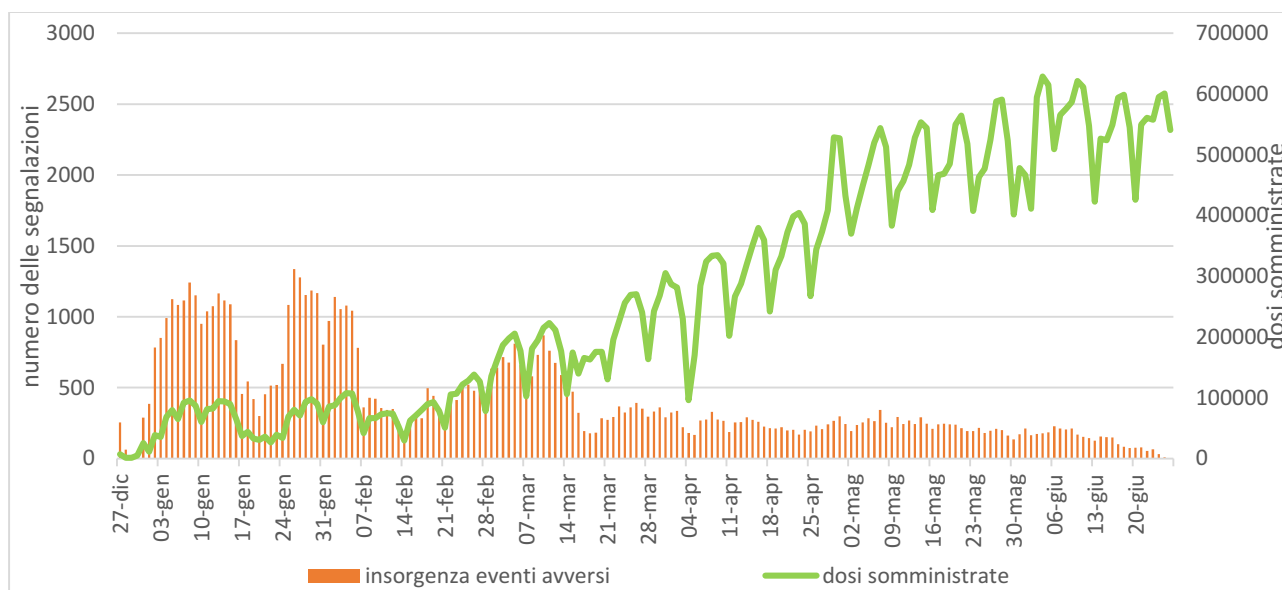
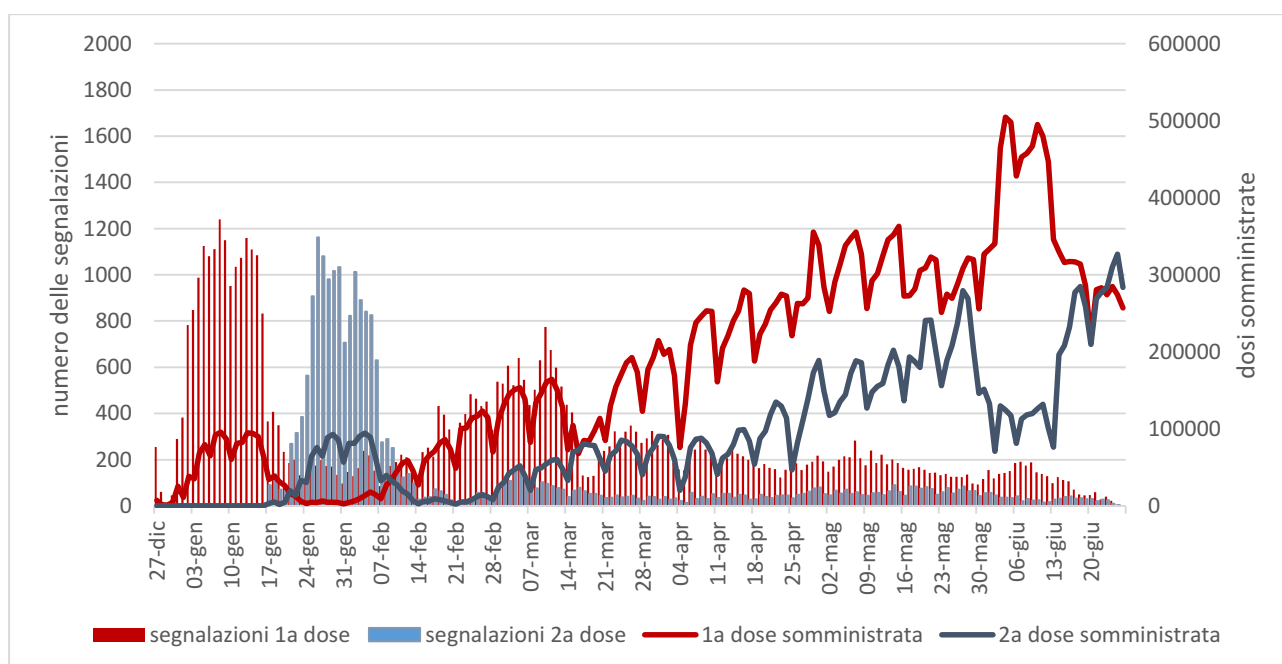


Figura 1b - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1^a o alla 2^a dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate



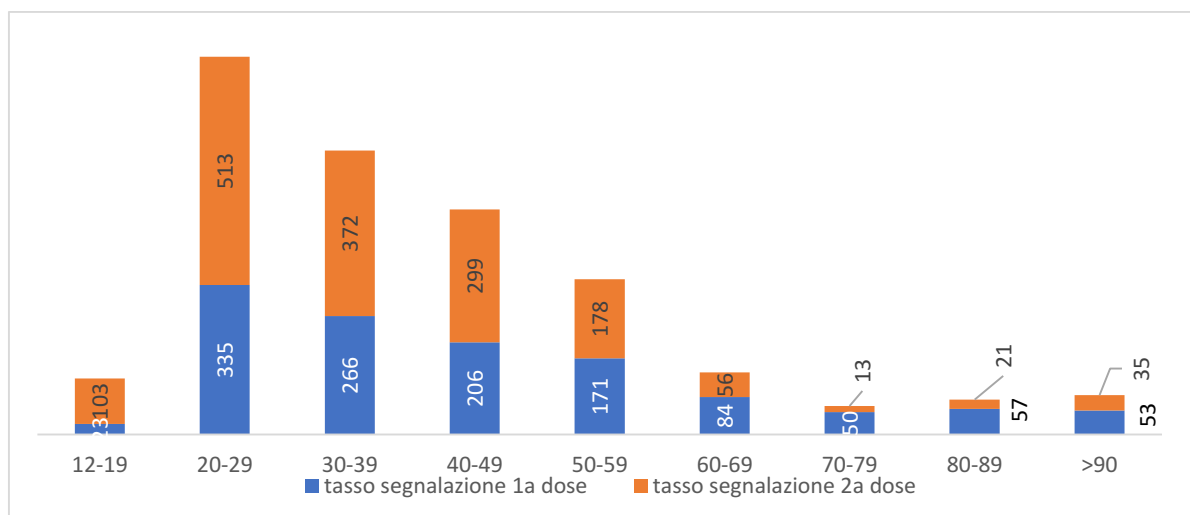
Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

Nel periodo oggetto del monitoraggio sono da segnalare due eventi importanti:

1. estensione dell'indicazione del vaccino Comirnaty agli adolescenti 12-15 anni;
2. introduzione della vaccinazione eterologa per i vaccinati <60 anni dopo prima dose Vaxzevria.

L'età media delle persone che hanno avuto un sospetto evento avverso è 49 anni (età mediana di 48 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella figura 2. La prima fascia d'età include ragazzi da 12 a 19 anni.

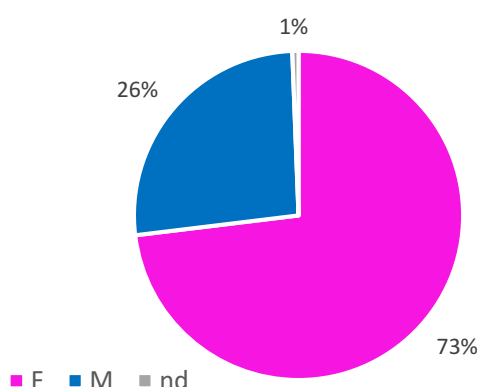
Figura 2 - Distribuzione del tasso di segnalazione per fasce d'età in relazione alla 1^a o 2^a dose somministrata



Come già riportato negli studi clinici pre-autorizzativi e nei precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore nelle fasce di età comprese tra i 20 e i 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate. I tassi relativi alla fascia d'età 12-19 anni sono calcolati su una popolazione di vaccinati poco rappresentata e sono pertanto da considerarsi con cautela. I tassi di segnalazione per la seconda dose appaiono maggiori tra i 20 e i 50 anni come atteso.

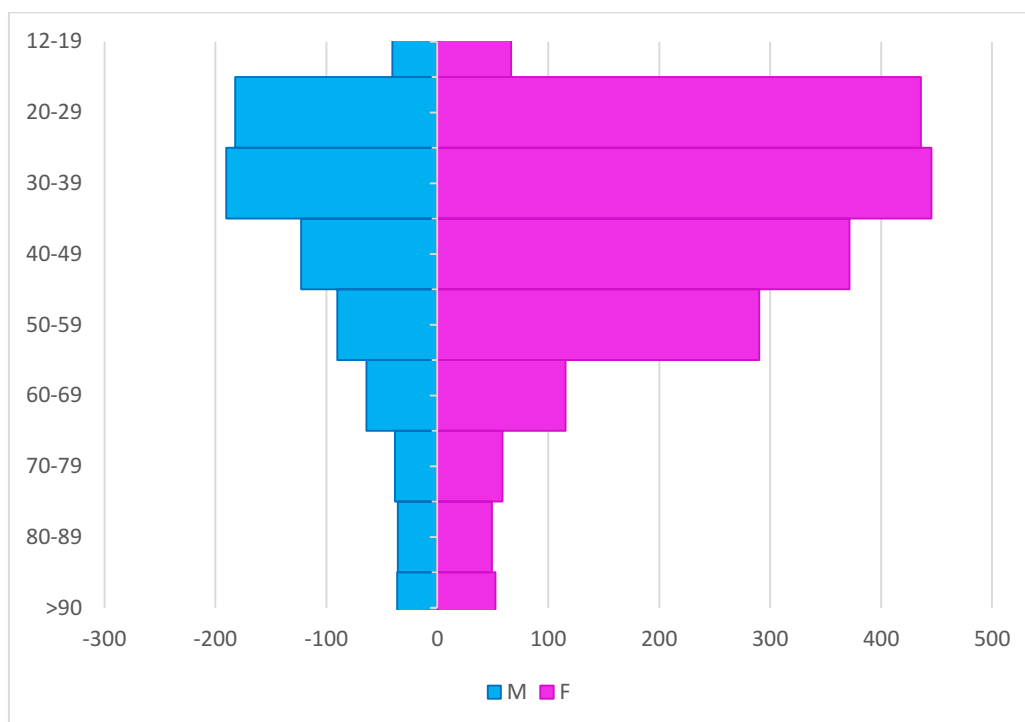
A fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (54% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 46% nel sesso maschile), il 73% delle segnalazioni riguardano le donne (209/100.000 dosi somministrate) ed il 26% gli uomini (88/100.000 dosi somministrate), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrati (il sesso non è riportato nell'1% delle segnalazioni, fig. 3). Tale andamento è osservabile anche negli altri Paesi europei.

Figura 3 - Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF



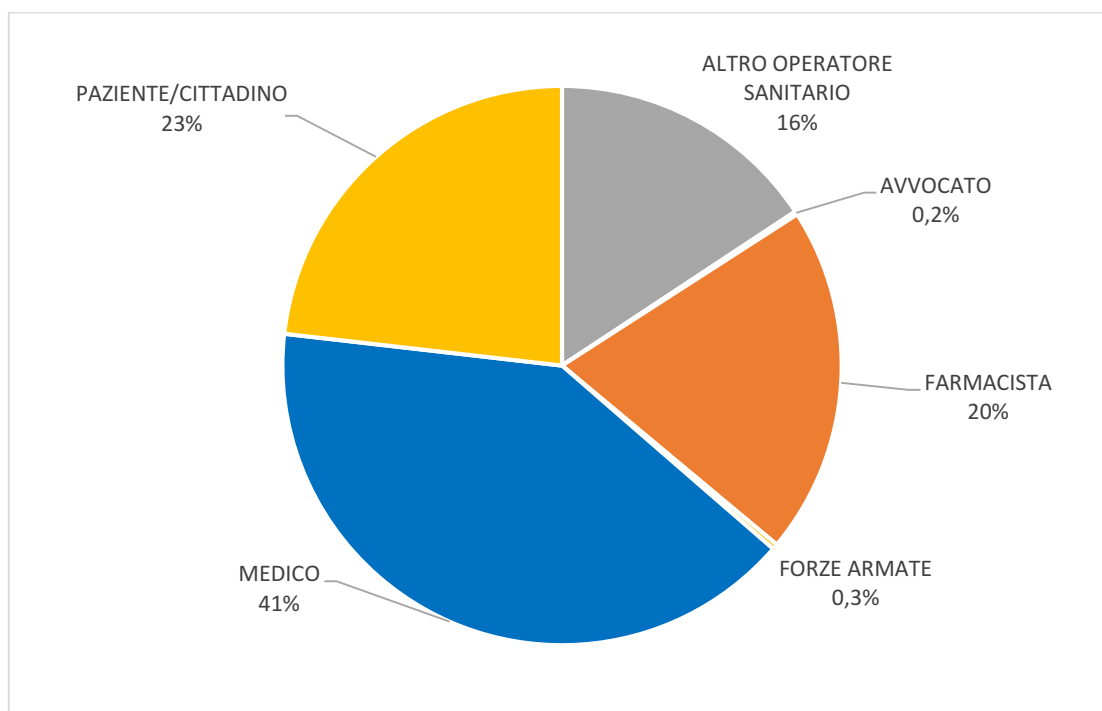
Questa differenza si mantiene pressoché costante nelle varie classi di età (fig. 4).

Figura 4 - Distribuzione per sesso ed età delle segnalazioni inserite nella RNF



Nella figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Si evidenzia che poco meno dell'80% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 23% da paziente/cittadino. Il 97% circa di queste segnalazioni è di tipo spontaneo.

Figura 5 - Tipologia di segnalatore delle schede di segnalazione inserite dall'inizio della campagna vaccinale



La distribuzione delle segnalazioni in base al tempo di insorgenza rispetto alla vaccinazione è riportata in tabella 2.

Tabella 2 - Distribuzione delle segnalazioni per tempo di inizio sintomi rispetto alla data di vaccinazione

TEMPO DI INSORGENZA	N° SEGNALAZIONI	%
0 giorni	37.388	49,1%
1 giorno	23.710	31,1%
2-7 giorni	7.875	10,3%
>7 giorni	4.378	5,7%
Non definibile	2.855	3,7%
Totale	76.206	100%

Come riportato nei precedenti Rapporti, indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la reazione si è verificata nella maggior parte dei casi (80% circa) nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

Distribuzione per gravità ed esito

L'**87,9%** delle segnalazioni inserite al 26/06/2021 sono riferite ad **eventi non gravi**, con un tasso di segnalazione pari a 135/100.000 dosi somministrate e l'**11,9%** ad **eventi avversi gravi**, con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (1^a o 2^a dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (la gravità non è riportata nello 0,2% delle segnalazioni).

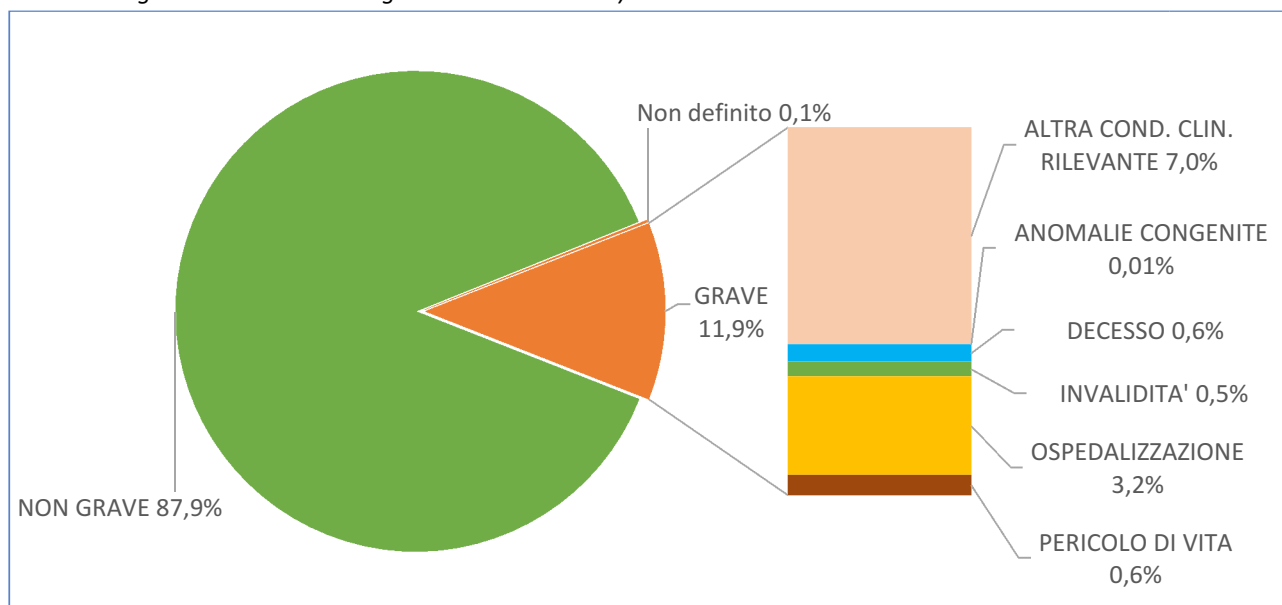
I tassi di segnalazione degli eventi avversi gravi dei singoli vaccini sono 14 (Comirnaty), 14 (Spikevax), 37 (Vaxzevria) e 12 (Janssen) ogni 100.000 dosi somministrate. Nel 60% dei casi, gli eventi avversi gravi segnalati si verificano nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione, mentre, in circa il 37% dei casi, nella prima settimana (18%) o nelle settimane successive (19%). Nel restante 3% dei casi, le informazioni sono insufficienti a stabilire il tempo di insorgenza dell'evento avverso rispetto alla segnalazione, nonostante le richieste di follow up effettuate.

Nella figura 6 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per gravità, con il dettaglio del criterio di gravità per le reazioni gravi relative a tutti i vaccini.

Quando una segnalazione è considerata grave?

La gravità delle segnalazioni viene definita in base di criteri standardizzati che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento. Un evento è sempre grave se causa ospedalizzazione, pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati sempre gravi se presenti in una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (Important Medical Events, per es. febbre alta).

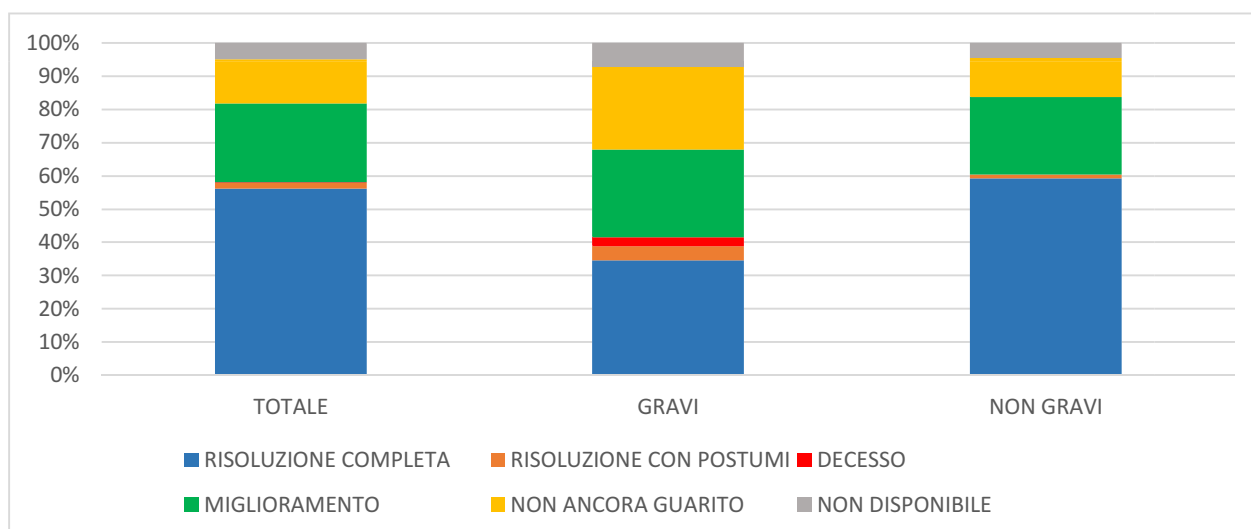
Figura 6 - Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame (nello 0,1% delle segnalazioni il criterio di gravità non è indicato)



La maggior parte delle segnalazioni gravi sono classificate come “altra condizione clinicamente rilevante”, ovvero hanno allertato il soggetto e/o il segnalatore senza determinare un intervento specifico in ambiente ospedaliero.

Come riportato nella figura 7, l’82% delle segnalazioni si riferisce a eventi avversi non gravi con esito “risoluzione completa” (guarigione) o “miglioramento” già al momento della segnalazione. Il 60% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito la “risoluzione completa” o il “miglioramento” dell’evento e il 24% risulta non ancora guarito al momento della segnalazione.

Figura 7 - Distribuzione per esito delle segnalazioni inserite nel periodo in esame



Si ricorda che l’esito delle segnalazioni è in continuo aggiornamento, attraverso la richiesta di informazioni di follow up. La distribuzione per esito non presenta differenze significative fra i vaccini attualmente in uso.

Al 26/06/2021, il nesso di causalità secondo l’algoritmo dell’OMS è stato inserito nel 69% delle segnalazioni di eventi avversi gravi (6.306/9.087). Complessivamente, il 46% di tutte le segnalazioni

gravi valutate (2.882/6.306) è correlabile alla vaccinazione, il 33% (2.097/6.306) è indeterminato, il 19% (1.175/6.306) è non correlabile e il 2% (152/6.306) inclassificabile.

Indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità, 423 segnalazioni riportano l'esito "decesso" con un tasso di segnalazione di 0,85/100.000 dosi somministrate, in leggera flessione rispetto ai Rapporti precedenti. La distribuzione di questi casi ad esito fatale per tipologia di vaccino è riportata in tabella 4.

Il 51,5% dei casi riguarda donne, il 48% uomini mentre lo 0,5% (2 schede) non riporta questo dato. L'età media è di 77 anni (range 18-104 anni). Il tempo intercorrente tra somministrazione e decesso varia da due ore fino ad un massimo di 78 giorni. In 244 casi il decesso è registrato dopo la prima dose e in 127 dopo la seconda (non specificato in 52 schede di segnalazione).

Non sono segnalati decessi a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti, mentre è frequente la correlazione con complicanze di patologie già presenti prima della vaccinazione.

Tabella 3 - Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per tipologia di vaccino

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	262	0,75
Spikevax	75	1,58
Vaxzevria	72	0,84
Janssen	14	1,15
Totale	423	0,85

Il differente tasso di segnalazione di eventi con esito fatale è in larga parte dipendente dalla diversa popolazione target dei singoli vaccini e dalla diversa esposizione.

I casi corredati di informazioni dettagliate e complete riportano cause alternative al vaccino, in particolare complicanze di patologie intercorrenti, in soggetti con fragilità cliniche e politerapia. Al momento della stesura di questo documento, il 63,4% delle segnalazioni ad esito fatale presenta una valutazione di causalità con l'algoritmo utilizzato nell'ambito della vaccinovigilanza (Algoritmo OMS), in base al quale il 59,6% dei casi è **non correlabile**, il 33,6% **indeterminato** e il 4,2% **inclassificabile** per mancanza di informazioni necessarie all'applicazione dell'algoritmo.

In sette casi (2,6% del totale), la causalità risulta **correlabile**. Quattro casi sono stati già descritti nei report precedenti. Due dei nuovi casi si riferiscono a possibili fallimenti vaccinali in 2 pazienti con sintomi respiratori e tampone positivo dopo rispettivamente 45 e 35 giorni dal completamento del ciclo vaccinale, decedute per complicanze della polmonite interstiziale. Entrambe le pazienti avevano condizioni cliniche e terapie compatibili con uno stato di immunosoppressione. Il terzo caso si riferisce a paziente fragile in cui dopo la somministrazione della prima dose di vaccino si sono verificati gli eventi febbre e vomito, correlabili alla vaccinazione, che hanno innescato uno scompenso delle condizioni cliniche fino al decesso, avvenuto a distanza di 2 giorni.

Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, circa il 33% del totale delle dosi somministrate è stato utilizzato per completare il ciclo vaccinale (secondo dose), prevalentemente con il vaccino Comirnaty.

Nella tabella 3, sono riportati i tassi di segnalazione di sospetti eventi avversi per tipologia di vaccino e numero di dose.

Tabella 4 - Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose

Vaccino	Tasso di segnalazione relativo alla 1 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione relativo alla 2 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	144	142-145	161	159-163	150	149-151
Spikevax	94	91-97	65	61-69	83	80-86
Vaxzevria	281	277-285	31	29-33	219	216-222
Janssen	67	62-72	-	-	67	62-72

Non sono state osservate sostanziali differenze dei tassi di segnalazione fra 1^a e 2^a dose dei vaccini Comirnaty e Spikevax, che risultano in linea con il tasso cumulativo. Per il vaccino Vaxzevria, invece, il tasso di segnalazione relativo alla 2^a dose è significativamente inferiore a quello relativo alla 1^a dose. Questa differenza potrebbe in parte essere attribuita al minor numero di seconde dosi somministrate di questo vaccino alla data del 26/06/2021, in parte potrebbe dipendere sia dalla maggiore distanza fra prima e seconda dose di Vaxzevria rispetto ad altri vaccini, sia da un minor numero di eventi avversi associati alla seconda dose di questo vaccino (minore reattogenicità).

Complessivamente, sono state effettuate 233.034 vaccinazioni cosiddette eterologhe a persone al di sotto di 60 anni che avevano ricevuto Vaxzevria come prima dose. La somministrazione di vaccini a mRNA per la seconda dose ha riguardato nell'86% dei casi Comirnaty e nel 14% Spikevax. Rispetto a tale modalità di vaccinazione con schedula mista, sono state inserite 27 segnalazioni, nella stessa proporzione dei vaccini a mRNA somministrati, con un tasso di segnalazione di 12 ogni 100.000 dosi somministrate. Tre delle reazioni sono state valutate come gravi dal segnalatore, prevalentemente collegate a dolore al sito d'iniezione e in miglioramento già al momento della segnalazione. Le rimanenti segnalazioni riportano la sintomatologia attesa e più frequentemente segnalata.

Distribuzione per tipologia di evento

I grafici 8, 9, 10 e 11 riportano in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato in base all'organo o apparato interessato, l'eziologia o lo scopo (Classe Sistemico-Organica o SOC) per i quattro vaccini utilizzati (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria e Janssen), indipendentemente dalla dose e dal nesso di causalità. Si precisa che una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, pertanto il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni.

Come vengono classificati gli eventi avversi nelle segnalazioni?

Gli AEFI sono inseriti in RNF secondo un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) che prevede termini preferiti (concetti medici unici come segni, sintomi, malattie, ecc...), successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e di gerarchia. Il livello più elevato di organizzazione è rappresentato dalle classi sistemico-organiche (SOC), che raggruppano gli eventi per cause (p. es.: infezioni ed infestazioni), sede (p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche).

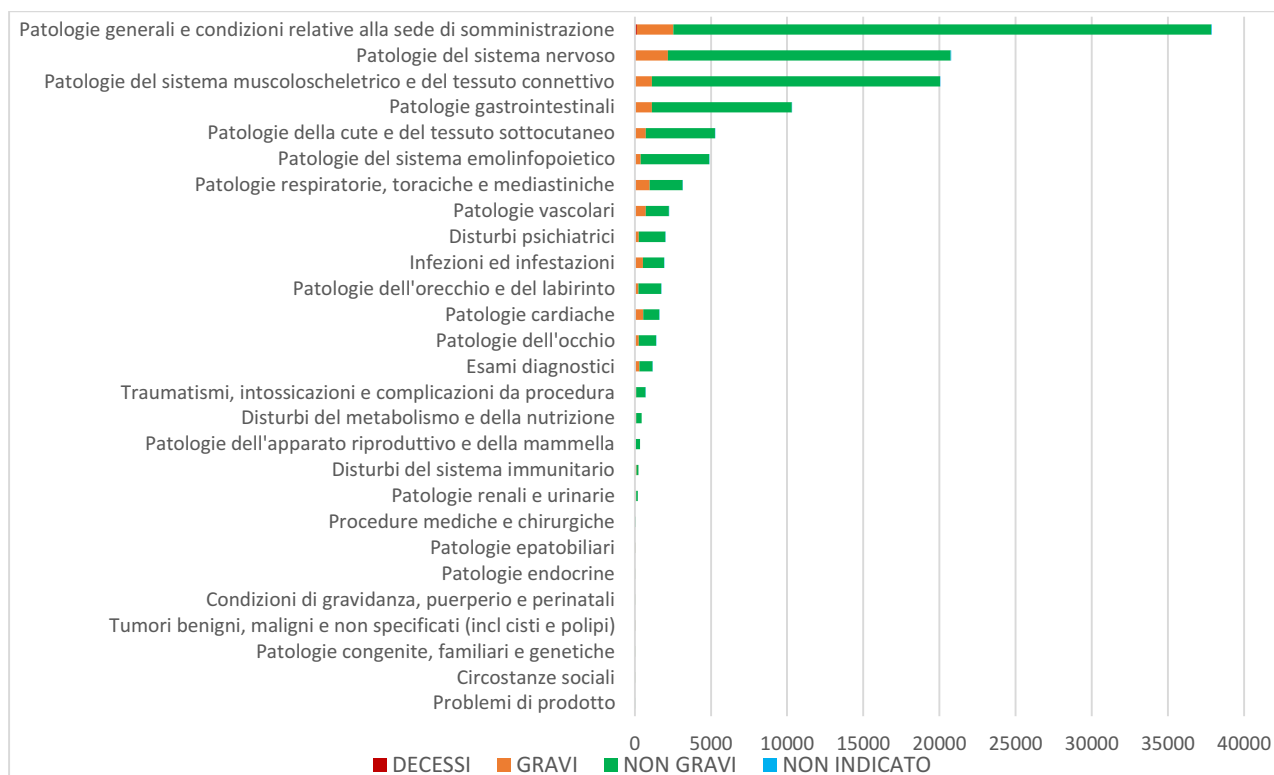
Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

In linea con quanto osservato nei precedenti Rapporti, la maggior parte dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Comirnaty** sono relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (soprattutto febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia), seguite dalle **patologie del sistema nervoso** (prevalentemente cefalea e parestesie), dalle **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** (per la maggior parte mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico) e dalle **patologie gastrointestinali** (in genere nausea, vomito e diarrea).

Circa il 90% delle segnalazioni è stato inserito come non grave ed il 9,6% come grave (nello 0,4% dei casi la gravità non è definita). La distribuzione per tipologia degli eventi avversi gravi non si discosta significativamente da quella di tutti gli eventi.

Fra le reazioni avverse gravi sono stati segnalati 14 casi di **miocardite** (età media 32,3 anni, età mediana 30 anni) e 55 casi di **pericardite** (età media 52,6 anni, età mediana 52 anni) con un tasso di segnalazione rispettivamente di 0,03 casi e 0,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Le segnalazioni di miocardite si sono verificate dopo la 1^a dose nel 50% dei casi e dopo la 2^a dose nel restante 50% dei casi. Il 92% delle segnalazioni di pericardite si sono verificate dopo la 1^a dose e l'8% circa dopo la 2^a dose. Entrambi gli eventi avversi conseguenti alla vaccinazione con Comirnaty sono in corso di discussione come segnale al Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali e verranno approfonditi nel prossimo rapporto, in relazione all'esito del segnale a livello europeo.

Figura 8 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty

Circa 5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono gravi correlabili alla vaccinazione (4 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 6 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 seconde dosi somministrate). In base al criterio di gravità, l'80% di queste segnalazioni sono state inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 15,6% come ospedalizzazione e il 2,3% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 60% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 23%.

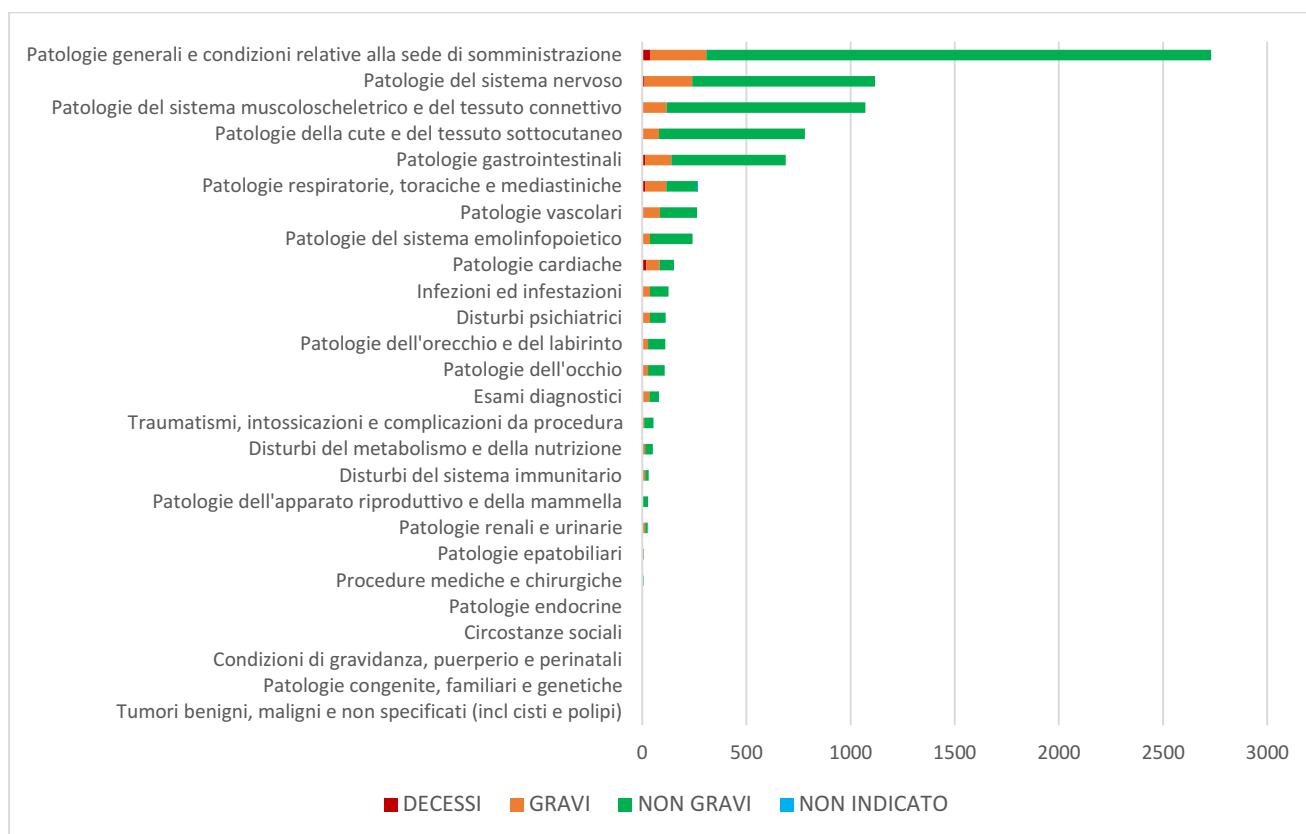
Rispetto al precedente Rapporto, cefalea ed iperpiressia si confermano come gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati, con un tasso di segnalazione per entrambe le reazioni di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Seguono l'astenia e i dolori articolari, con un tasso di circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Questi sintomi sono spesso associati fra loro nell'ambito di quadri sindromici simil-influenzali, più frequenti dopo la seconda dose.

Meno frequentemente, sono riportate come eventi avversi gravi correlabili le reazioni ansiose alla vaccinazione (più spesso reazioni pre-lipotimiche), le parestesie diffuse e le linfadenopatie. Sono stati osservati 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate di paralisi del nervo facciale, per lo più transitorie. Si conferma una frequenza di circa 4 casi di anafilassi per milione di dosi somministrate.

Spikevax (ex-COVID19 Vaccino Moderna)

La maggior parte dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Spikevax** sono relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (soprattutto febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia), seguiti dalle **patologie del sistema nervoso** (per la maggior parte cefalea), dalle **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** (come mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico) e dalle **patologie della cute e del sottocutaneo** (prevalentemente eritema, rossore e reazioni orticarioidi). Più rare sono le reazioni che rientrano nelle **patologie del sistema gastrointestinale** (essenzialmente nausea e vomito).

Figura 9 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Le reazioni non gravi rappresentano circa l'83% del totale delle segnalazioni e il 16% quelle gravi (nell'1% dei casi la gravità non è definita). La distribuzione per tipologia degli eventi avversi gravi non si discosta significativamente da quella di tutti gli eventi.

Anche per Spikevax sono stati segnalati casi di **miocardite** e di **pericardite**, rispettivamente 5 (età media 29 anni, età mediana 25 anni) e 9 (età media 51 anni, età mediana 56 anni), con un tasso di segnalazione di 0,1 e 0,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, in corso di discussione come segnale al Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax

Circa 2,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax sono gravi correlabili alla vaccinazione (2,7 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 2 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 seconde dosi somministrate). In base al criterio di gravità, il 77% di queste segnalazioni sono state inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 14,5% come ospedalizzazione e il 5% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 48% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 31%.

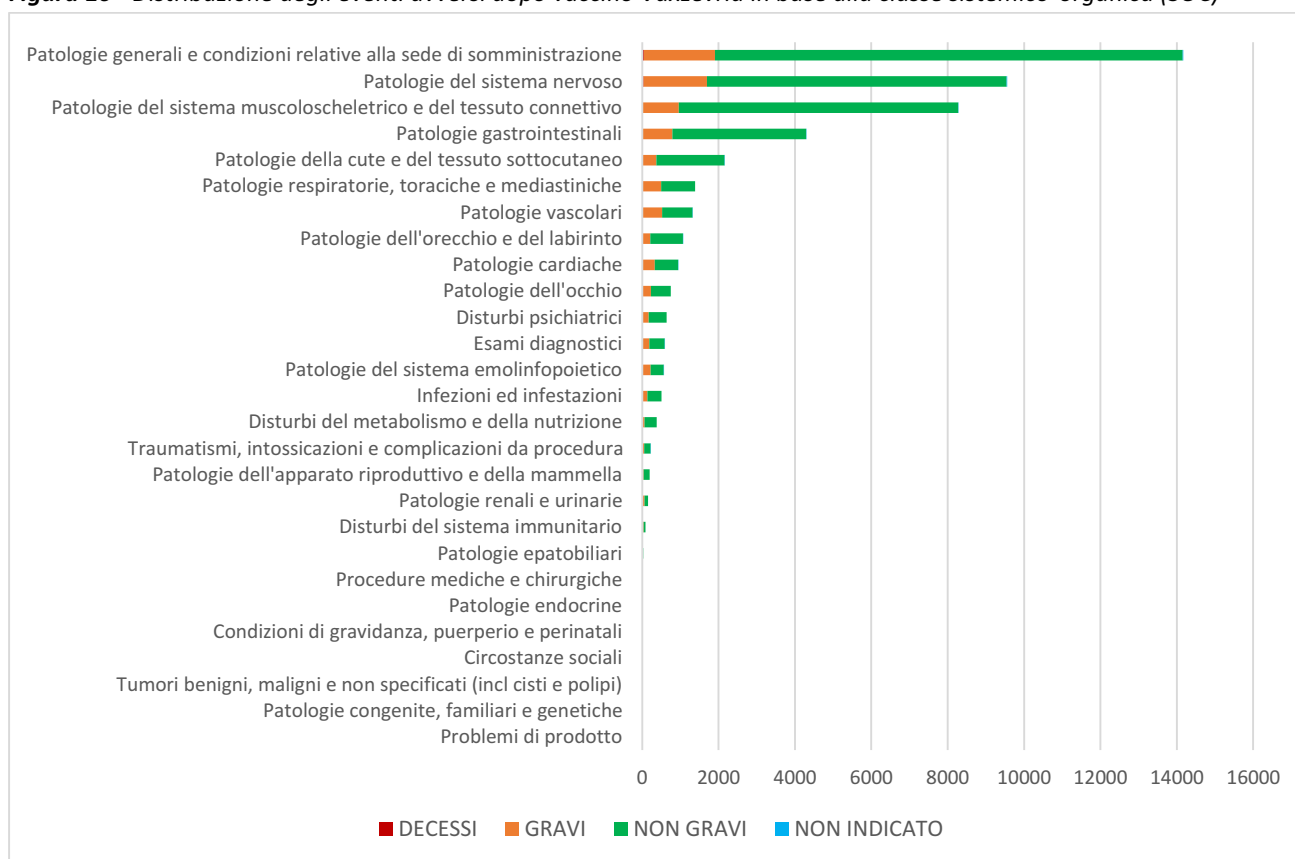
Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia e i dolori articolari e i dolori muscolari, che confermano un tasso di segnalazione di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Seguono la cefalea, le linfoadenopatie e le reazioni ansiose alla vaccinazione (tutte con un tasso di segnalazione di circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Anche per il vaccino Spikevax, iperpiressia, dolori articolari e muscolari e cefalea si associano spesso fra loro in un quadro

di sindrome simil-influenzale, più frequente dopo la seconda dose. Resta invariato anche il tasso di segnalazione per le reazioni anafilattiche, che si stabilizza sul valore di circa 2,5 casi per milione di dosi somministrate.

Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Anche per il vaccino Vaxzevria, la distribuzione dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione** è in linea con quella riportata nei precedenti Rapporti, con la maggior parte delle segnalazioni relative alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (soprattutto febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia), seguite dalle **patologie del sistema nervoso** (prevalentemente cefalea e parestesie), dalle **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** (per la maggior parte mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico) e dalle **patologie gastrointestinali** (in genere nausea, vomito e diarrea).

Figura 10 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Vaxzevria in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Circa l'82% delle segnalazioni al vaccino Vaxzevria è stata inserita come non grave e il 17% come grave (nell'1% dei casi la gravità non è definita), con una distribuzione per tipologia di evento che non si discosta significativamente da quella riportata in figura 9.

Fra le reazioni avverse gravi sono state inserite 55 segnalazioni di sospetta **trombosi venosa cerebrale e/o trombosi venosa in sede atipica con o senza piastrinopenia**, dopo la somministrazione della 1^a dose, che interessano soprattutto persone di età inferiore ai 65 anni (età media 49 anni, età mediana 47 anni). I casi segnalati non sono tutti attribuibili alla vaccinazione con Vaxzevria e necessitano di essere attentamente e opportunamente valutati, alla luce delle nuove informazioni disponibili. Questo evento avverso molto raro, infatti, è già stato oggetto di

approfondimento da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali e della comunità scientifica internazionale, che hanno identificato alcune caratteristiche cliniche e alcuni dati di laboratorio che permettono di distinguere fra i casi correlati e quelli non correlabili alla vaccinazione. Pertanto, sono state richiesti ulteriori dettagli clinici che verranno sottoposti alla valutazione del Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19, al fine di individuare i casi di trombocitopenia trombotica indotta dalla vaccinazione (sospetta VITT – Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia).

Eventi avversi gravi correlabili a Vaxzevria

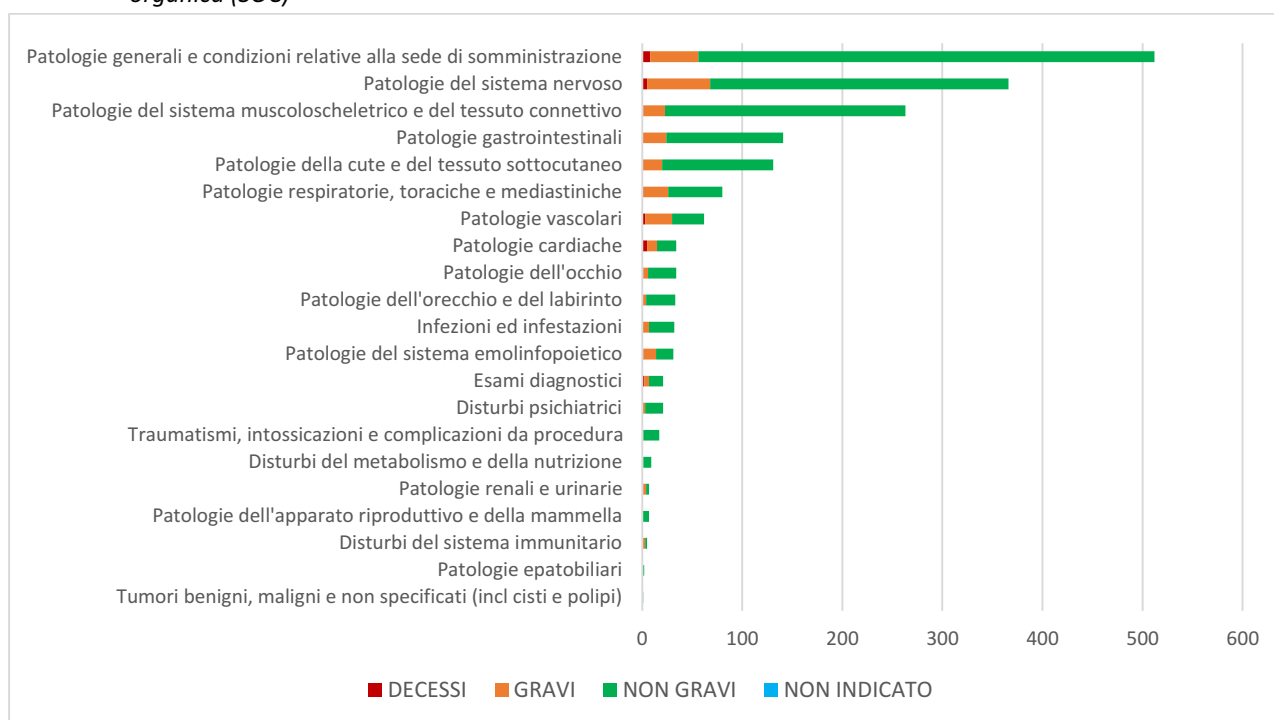
Circa 12 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria sono gravi correlabili alla vaccinazione (15 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 1 evento avverso grave correlabile ogni 100.000 seconde dosi somministrate). Il 74% di queste segnalazioni sono state inserite come “gravi – altra condizione clinicamente rilevante”, il 17% come ospedalizzazione e il 5,5% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 43,3% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 32%.

Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia (7 casi ogni 100.000 dosi somministrate), la cefalea (6 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e i dolori articolari e muscolari (5 casi ogni 100.000 dosi somministrate), spesso associati fra loro in un quadro di sindrome simil-influenzale che compare più frequentemente dopo la prima dose. Più raramente sono state segnalate le lipotimie e le reazioni vagali (rispettivamente 3 e 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Il tasso di segnalazione per le reazioni anafilattiche è sovrapponibile a quello riportato nel precedente Rapporto (2,8 casi ogni milione di dosi somministrate).

COVID-19 Vaccino Janssen

La distribuzione per tipologia dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Janssen** è sovrapponibile a quella riportata nel precedente Rapporto. Il maggior numero di casi rientra nelle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (soprattutto febbre, stanchezza/astenia, brividi e dolore in sede di iniezione), seguite dalle **patologie del sistema nervoso** (prevalentemente, cefalea) e dalle **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** (per la maggior parte mialgie e artralgie).

Figura 11 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino COVID-19 Vaccino Janssen in base alla classe sistemico-organica (SOC)



L'82% delle segnalazioni al vaccino COVID-19 Vaccino Janssen è stata inserita come non grave e il 17% come grave (nell'1% dei casi la gravità non è stata definita), senza sostanziali differenze relative alla distribuzione per tipologia di reazione.

Complessivamente, per il vaccino COVID-19 Vaccino Janssen, sono state inserite fra le reazioni avverse gravi 9 segnalazioni di sospetta **trombosi venosa cerebrale e/o trombosi venosa in sede atipica con o senza piastrinopenia** (età media 45 anni, età mediana 48 anni). Anche per questo vaccino, i casi segnalati non sono tutti attribuibili alla vaccinazione e necessitano di essere attentamente e opportunamente valutati, alla luce delle nuove informazioni disponibili. Si tratta di un evento avverso molto raro, già oggetto di approfondimento da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali e della comunità scientifica internazionale. I casi correlati alla vaccinazione devono essere distinti da quelli non correlabili, in base alle caratteristiche cliniche e ai dati di laboratorio identificati per definire le trombosi associate ai vaccini a vettore virale. Pertanto, sono stati richiesti ulteriori dettagli clinici che verranno sottoposti alla valutazione del Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19, al fine di individuare i casi di trombocitopenia trombotica indotta dalla vaccinazione (sospetta VITT – Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia).

Circa 2 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione, il 62% delle quali inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 24% come ospedalizzazione e il 9% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 39% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 38%. In circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, la reazione avversa grave correlabile è rappresentata da iperpiressia con dolori muscolari e articolari. In 3 casi ogni 1.000.000 di dosi sono state riportate reazioni di tipo allergico gravi ma nessun caso di reazione anafilattica. Si sottolinea che, per il numero limitato di dosi

attualmente somministrate, la numerosità delle segnalazioni è bassa e i dati relativi ai tassi di segnalazione sono al momento poco attendibili.

Considerazioni generali sui dati

L'andamento nel tempo dei principali parametri analizzati nei vari Rapporti finora pubblicati è sintetizzato nella tabella 5.

Tabella 5 - Dati riassuntivi Rapporto#1-Rapporto#6

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021
dosi somministrate	1.564.090	4.118.277	9.068.349	18.148.394	32.429.611	49.512.799
segnalazioni eventi avversi	7.337	30.015	46.237	56.110	66.258	76.208
tasso di segnalazione	469	729	510	309	204	154
tasso di segnalazione per sesso maschile	293	424	299	176	116	88
tasso di segnalazione per sesso femminile	561	907	645	404	272	209
tasso di segnalazione 1 ^a dose	515	773	496	299	211	164
tasso di segnalazione 2 ^a dose	225	785	540	333	190	134
tasso di segnalazione reazioni gravi	34	44	36	27	21	18
tasso di segnalazione gravi per sesso maschile	22	28	23	18	15	13
tasso di segnalazione gravi per sesso femminile	42	54	44	33	26	23
tasso di segnalazione reazioni gravi senza casi con criterio " clinicamente rilevante "	8,9	8,1	8,5	8,8	7.9	7.5

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021
tasso di segnalazioni decessi	0,8	0,97	1,1	1,23	1,0	0,8
<i>Fonte della segnalazione</i>						
Medico	47%	46%	44%	42%	42%	40,5%
Farmacista	22%	19%	20%	20%	20,5%	20%
Altro operatore sanitario	25%	26%	21%	19%	17%	16%
Paziente/cittadino	6%	9%	15%	18%	20%	23%
Avvocato	0%	0%	0,12%	0,20%	0,2%	0,2%
Forze Armate	0%	0%	0,07%	0,30%	0,3%	0,3%
Comirnaty						
tasso di segnalazione	471	769	535	328	214	150
tasso di segnalazione 1 ^a dose	517	756	525	315	212	144
tasso di segnalazione 2 ^a dose	278	790	549	348	216	161
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	45	33	24	18	15
Spikevax						
tasso di segnalazione	277	333	227	129	88	83
tasso di segnalazione 1 ^a dose	277	335	216	132	95	94
tasso di segnalazione 2 ^a dose	-	322	264	121	73	65
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	26	22	18	13	14
Vaxzevria						
tasso di segnalazione	-	326	477	309	236	219
tasso di segnalazione 1 ^a dose	-	326	477	307	261	281
tasso di segnalazione 2 ^a dose	-	-	-	-	24	31

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	31	50	39	36	37
Vaccino Janssen						
tasso di segnalazione	-	-	-	-	34	67
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	-	-	-	5	12

Come già osservato nell'analisi dei precedenti Rapporti, continua la diminuzione dei tassi di segnalazioni generale (fig. 12). Diminuiscono anche i tassi per i singoli vaccini, fatta eccezione per il vaccino Janssen, in uso dal 22/04/2021, mentre continuano a mantenersi costanti i tassi delle reazioni gravi, in particolare escludendo la categoria delle "cl clinicamente rilevanti" e dei casi fatali, per i quali si osserva una leggera flessione (fig. 13).

Figura 12 - Andamento delle segnalazioni, tassi e dosi nel tempo

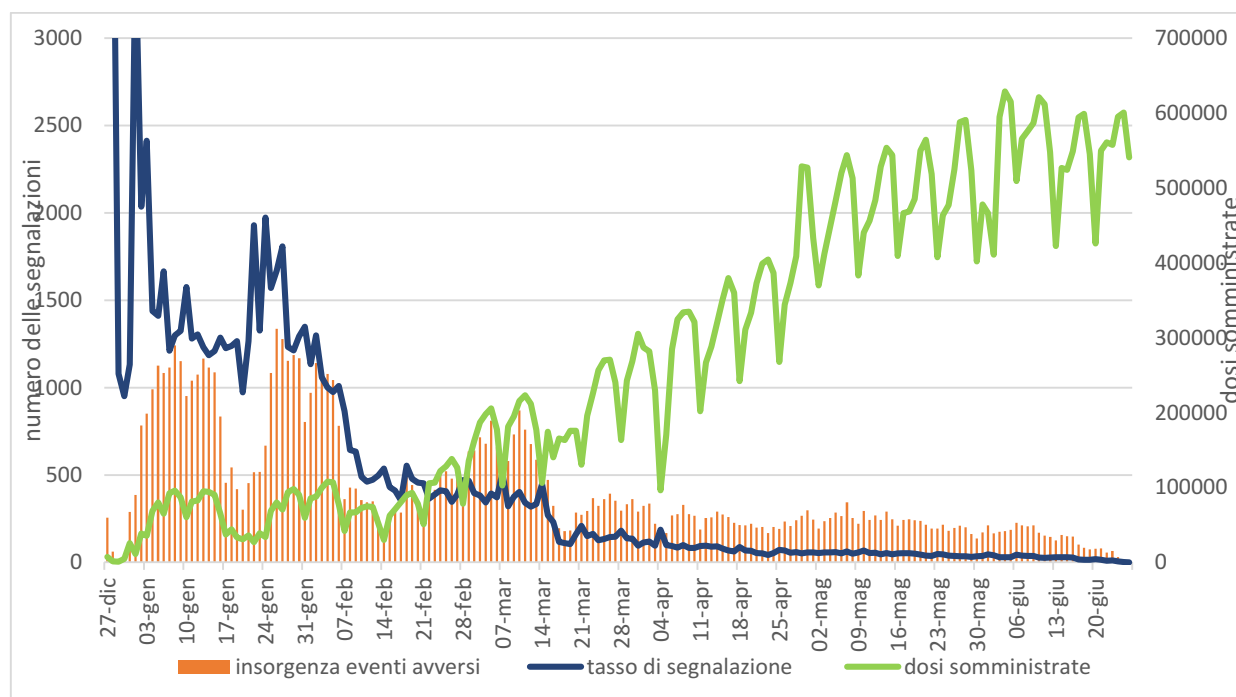
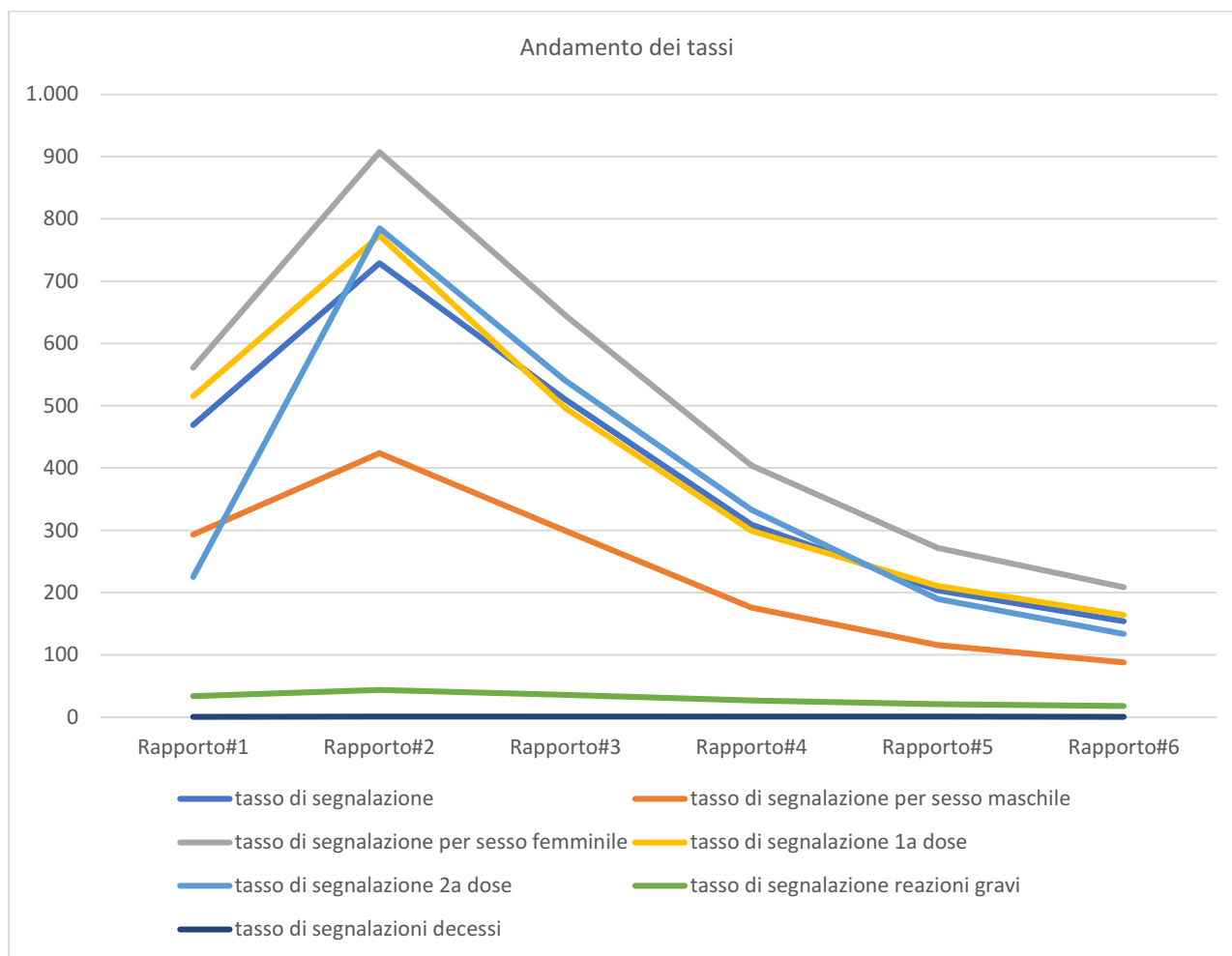


Figura 13 - Andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità ed eventi fatali



Come indicato nella figura 14, il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici, mentre si mantengono stabili quelle da farmacista. Si conferma il trend già osservato di diminuzione delle segnalazioni da medico e altro operatore sanitario (dal 47% al 40,5% per medico e dal 25% al 16% per altro operatore sanitario) e di aumento delle segnalazioni da paziente (dal 6% al 23%).

L'andamento dei tassi di segnalazione per sesso rimane abbastanza costante nel tempo, con un valore circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, sia complessivo che per le sole reazioni gravi (fig. 15).

Figura 14 - Andamento tipologia di segnalatori nel tempo

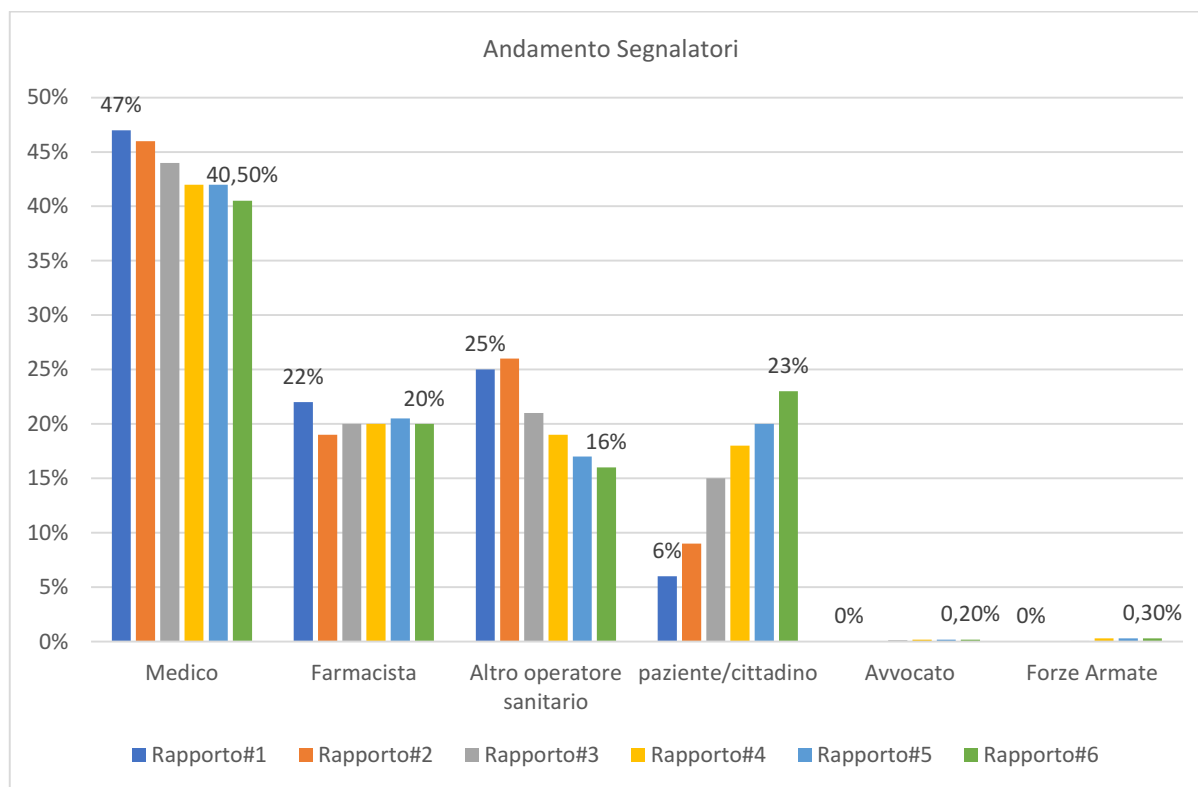
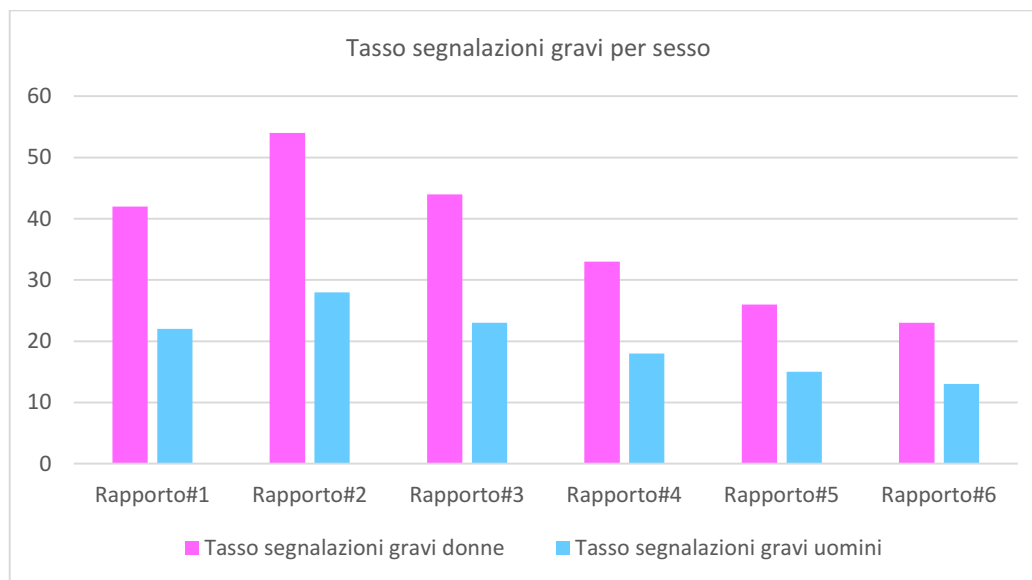


Figura 15 - Andamento dei tassi di segnalazioni delle reazioni gravi per sesso



Come segnalare una sospetta reazione avversa?

Tutte le informazioni per effettuare una segnalazione di sospetta reazione avversa a seguito di vaccinazione sono disponibili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>