Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19

27/12/2020 - 26/12/2021

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

Area Vigilanza Post-marketing

Ufficio gestione dei segnali

Anna Rosa Marra, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Marialessia Marvulli, Valeria Saccomandi

Ufficio di farmacovigilanza

Giuseppe Pimpinella, Ilaria Baldelli, Amelia Cupelli, Fiorella Petronzelli

Ufficio misure gestione del rischio

Giovanni Diana, Luigi Catalano, Marco Di Girolamo, Floriana D'Urso, Manuela Lepre

per le attività di editing, impaginazione e grafica

Ufficio stampa e della comunicazione

Luisa Cordova (coordinamento)
Filippo Pomponi, Saverio Vasta (editing)
Ivano Comessatti (impaginazione & grafica)

Centri Regionali di Farmacovigilanza e Prevenzione Regionali

Domenica Ancona, Gianluigi Belloli, Salvatore Bongiorno, Giampaolo Bucaneve, Maria Gabriella Calenda, Annalisa Capuano, Arianna Deidda, Lorenza Ferrara, Marina Ferri, Maria Giulia Gatti, Elisabetta Geninatti, Sandro Giuffrida, Laura Gonella, Margherita Lalli, Luca Leonardi, Olivia Leoni, Augusto Liverani, Jacopo Luboz, Antea Maria Pia Mangano, Patrizia Marani Toro, Eleonora Marrazzo, Giulio Matteo, Caterina Merlano, Giuseppe Monaco, Nadia Mores, Ugo Moretti, Ciro Onza, Maria Parrilli, Brunella Piro, Maria Rosalia Puzo, Concetta Rafaniello, Rosalba Elisabetta Rocchi, Paola Rossi, Ilaria Russo, Sarah Samez, Francesca Sanità, Ester Sapigni, Ilenia Senesi, Pasquale Stefanizzi, Maria Erminia Stochino, Silvio Tafuri, Anna Tosti, Marco Tuccori, Alessandra Zanin, Giovanna Zanoni, Cristina Zappetti, Giorgio Zoppi

Istituto Superiore di Sanità

Unità Di Farmacoepidemiologia -Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci

Francesca Menniti Ippolito, Roberto Da Cas, Marco Massari, Cristina Morciano, Stefania Spila Alegiani

Ministero della Salute

Ufficio V -malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria

Andrea Siddu

Ufficio III -sistema informativo sanitario nazionale -direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica

Serena Battilomo

Si ringraziano:

AIFA -Area strategia ed economia del farmaco

Flavia Mayer, Maria Paola Trotta

AIFA -Ufficio technology & communication

Maurizio Trapanese, Laura Rapone

AIFA -Area vigilanza post-marketing

Loriana Tartaglia, Maria Conte, Marialia Guarducci

AIFA -Ufficio gestione dei segnali

Laura Sottosanti, Valentina Di Giovanni

Si ringraziano tutti i Responsabili Locali di Farmacovigilanza per l'assidua e attenta collaborazione

SOMMARIO

HIGHLIGHTS 7

VACCINI E VACCINOVIGILANZA: QUEL CHE C'È DA SAPERE 9

UN ANNO DI VACCINOVIGILANZA: L'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA 16
- Andamento generale 16
- Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore 18
  - Distribuzione per età 18
  - Distribuzione per sesso 18
- Distribuzione per tipologia di segnalatore e tempo di insorgenza 19
- Distribuzione per gravità ed esito 20
  - Segnalazioni gravi e nesso di causalità 22
  - Decessi e nesso di causalità 22
  - Analisi dei dati della RNF 23
  - Confronto dei decessi osservati e attesi nei 14 giorni successivi alla prima, seconda o terza somministrazione dei vaccini COVID-19 24
- Distribuzione per numero di dose 27

LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI VACCINI PER COVID-19 28
- Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech) 28
  - Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty 29
- Vaccino Spikevax (ex-COVID-19 Vaccino Moderna) 30
  - Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax 31
- Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca) 31
  - Eventi avversi gravi correlabili a Vaxzevria 32
- COVID-19 Vaccino Janssen 32
  - Eventi avversi gravi correlabili a COVID-19 Vaccino Janssen 33

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA, REVISIONI PERIODICHE DI SICUREZZA E SEGNALI DI SICUREZZA DISCUSSI AL COMITATO PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI PER LA FARMACOVIGILANZA (PRAC) 34
  - Miocardite e pericardite – Vaccini a mRNA – Comirnaty e Spikevax 38
  - Sindrome da perdita capillare – Vaxzevria 38
  - Eventi tromboembolici – Vaccini a vettore adenovirale – Vaxzevria e vaccino Janssen 38

LA TERZA DOSE VACCINALE 39
  - Efficacia della 3ª dose 40
  - Vaccinazione eterologa 41
  - Co-somministrazione 41
- Analisi dei dati della RNF 42
  - Distribuzione per tipologia di segnalatore 44
  - Distribuzione per tipologia di eventi 44

LA VACCINAZIONE ETEROLOGA 45

LA SORVEGLIANZA DELLE VACCINAZIONI IN ETÀ PEDIATRICA 48
Bambini 5-11 anni 49
Adolescenti 12-16 anni 50
Analisi dei dati della RNF 52

VACCINI COVID-19 E SALUTE RIPRODUTTIVA 56
Vaccinazione anti-COVID-19 e fertilità 56
Vaccinazione anti-COVID-19 e ciclo mestruale 56
Vaccinazione anti-COVID-19 e allattamento 58
Vaccinazione anti-COVID-19 e gravidanza 59
Analisi dei dati della RNF 62

ANAFILASSI 66
Analisi dei dati della RNF 67

EVENTI TROMBOTICI E TROMBOEMBOLICI ASSOCIATI A PIASTRINOPENIA 71
Analisi dei dati della RNF 74

PARALISI PERIFERICA DEL FACCIALE 79
Analisi dei dati della RNF 82

SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ 85
Analisi dei dati della RNF 88

MIOCARDITI E PERICARDITI 92
Sorveglianza attiva post-marketing delle miocarditi/pericarditi associate ai vaccini mRNA nella popolazione di età 12-39 anni in Italia: studio multi-database con disegno self-controlled case series 95
Analisi dei dati della RNF 96
Miocardite 97
Pericardite 101

GLOSSARIO 106

APPENDICE 1 - GRUPPO DI LAVORO SULL'ANALISI DEI SEGNALI DEI VACCINI 108

HIGHLIGHTS

Al 26 dicembre 2021 sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 108.530.987 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 109 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose.

Le segnalazioni riguardano soprattutto Comirnaty (68%), che è stato il vaccino più utilizzato e solo in minor misura Vaxzevria (19,8%), Spikevax (10,8%) e vaccino COVID-19 Janssen (1,4%).

L'83,7% (n. 98.717) delle segnalazioni inserite è riferita a eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 91/100.000 dosi somministrate, e il 16,2% (n. 19.055) a eventi avversi gravi, con un tasso di 17,6 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione.

Per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati sono stati febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea. Gli eventi riportati sono perlopiù non gravi e già risolti al momento della segnalazione. Fino ad un 64% di effetti indesiderati è stato rilevato nel gruppo placebo degli studi clinici ed è riferibile al cosiddetto effetto nocebo.

Il tasso di segnalazione dopo terza dose è di 21,7 segnalazioni ogni 100.000 somministrazioni, inferiore a quanto osservato per le dosi del ciclo primario.

La maggior parte delle segnalazioni dopo vaccinazione eterologa sono relative alla somministrazione di un vaccino a mRNA dopo prima somministrazione di un vaccino a vettore adenovirale, sono per la maggior parte non gravi e presentano le stesse caratteristiche del resto delle segnalazioni.

La vaccinazione per COVID-19 è indicata sia in gravidanza sia in allattamento e non emergono particolari problemi di sicurezza dai dati di farmacovigilanza e di studi ad hoc in questa popolazione. Non vi sono evidenze che suggeriscano che i vaccini anti-COVID-19 possano influenzare negativamente la fertilità in entrambi i sessi.

Nella popolazione pediatrica gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono febbre, cefalea, stanchezza e vomito; il 69% delle reazioni nella popolazione pediatrica si sono risolte completamente o erano in miglioramento al momento della segnalazione. I tassi di segnalazione nella fascia d'età 5-11 sono preliminari e al momento non emergono particolari problemi di sicurezza.

Gli approfondimenti sugli eventi di particolare interesse come anafilassi, sindrome di Guillain-Barré, miocarditi/pericarditi, paralisi di Bell e trombosi trombocitopenica confermano i dati di sicurezza valutati a livello europeo.

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

VACCINI E VACCINOVIGILANZA: QUEL CHE C'È DA SAPERE

I vaccini per il COVID-19 rappresentano una delle armi più efficaci per il contenimento della pandemia e il loro sviluppo ha rappresentato una delle principali sfide per la scienza moderna. Sin dalla pubblicazione delle prime sequenze geniche del virus SARS-CoV-2 che causa il COVID-19, infatti, numerosi gruppi di ricerca di tutto il mondo hanno collaborato per identificare i meccanismi chiave della risposta immunitaria a questo patogeno e sviluppare nel minor tempo possibile vaccini efficaci e sicuri nella prevenzione della malattia COVID-19, con un interesse pubblico senza precedenti, sia per gli aspetti legati allo sviluppo che per quelli relativi alla sicurezza dei vaccini.

Il più rilevante obiettivo della vaccinazione nel contesto della pandemia COVID-19 è ridurre l'impatto clinico dell'infezione da virus SARS-CoV-2, in particolare nelle popolazioni più vulnerabili per età e/o per la presenza di patologie concomitanti. I dati generati nel contesto di ampi studi clinici randomizzati condotti prima dell'autorizzazione indicano un'elevata efficacia e sicurezza dei vaccini attualmente in uso nel prevenire la malattia, soprattutto le forme più gravi e i decessi. Inoltre, a fronte di circa 10 miliardi di dosi somministrate globalmente[1], i numerosi report di efficacia sul campo, valutata negli studi su popolazione condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, confermano queste evidenze. La drastica riduzione delle forme più gravi di malattia COVID-19 riduce la pressione sulle strutture sanitarie, oltre a prevenire la mortalità associata al nuovo coronavirus.

Parallelamente, al fine di garantire la salute e la sicurezza della popolazione generale, le Autorità Regolatorie sia nazionali che internazionali hanno portato avanti un monitoraggio della sicurezza dei nuovi vaccini senza precedenti, in ottemperanza alle normative vigenti e nel contesto o in collaborazione di ampie task force globali, anche per ridurre al minimo i margini di incertezza dovuti al fatto di affrontare un nuovo agente patogeno e una nuova malattia, per contrastare l'infodemia che accompagna questa pandemia e per contrastare l'impatto della disinformazione sulla riluttanza e sulla esitazione nei confronti della vaccinazione.

I vaccini al momento disponibili in Italia sono stati autorizzati all'immissione in commercio con una procedura centralizzata dall'Unione Europea (UE), dopo aver ottenuto dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) il parere positivo al rilascio di una autorizzazione condizionata. In base all'attuale normativa vigente, l'autorizzazione centralizzata prevede una valutazione dei dati da parte dei due principali comitati EMA, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) e il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) con il ruolo predominante di alcuni Stati Membri che agiscono da (Co)-Rapporteur e il contributo di tutti gli altri. L'autorizzazione così ottenuta è valida in tutti i Paesi dell'UE e nei tre Stati dell'Associazione europea di libero scambio (European Free Trade Association, EFTA) dello Spazio Economico Europeo (SEE): Islanda, Liechtenstein e Norvegia. L'autorizzazione condizionata è concessa a medicinali che, come i vaccini per COVID-19, soddisfano un elevato bisogno terapeutico insoddisfatto. Requisito imprescindibile per concedere un'autorizzazione condizionata è che il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di qualità, efficacia e sicurezza disponibili sia positivo e, in particolare, che il beneficio legato all'immediata disponibilità del medicinale sia maggiore del rischio collegato alla non completezza

[1] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponibile al link: https://covid19.who.int/

dei dati al momento dell'autorizzazione, i quali dovranno essere comunque forniti entro tempi definiti. Nel caso specifico di questi vaccini, nessuna Autorità Regolatoria a livello globale ha concesso deroghe significative alle varie fasi della sperimentazione richieste dalla normativa per tutti i farmaci e vaccini. Va infatti sottolineato con estrema chiarezza che nessuna delle fasi dello sviluppo pre-clinico e clinico (test di qualità, valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza) dei vaccini è stata omessa e il numero dei pazienti coinvolti negli studi clinici è lo stesso di vaccini sviluppati con tempistiche standard. Lo sviluppo clinico in tempi molto rapidi è stato possibile grazie a grandi investimenti economici e di *k* , che hanno permesso alle aziende farmaceutiche e alle istituzioni accademiche e di ricerca pubblica di affiancare temporalmente le diverse fasi di sviluppo clinico e di arruolare negli studi di fase 3 un numero molto elevato (decine di migliaia) di partecipanti. Alla rapida disponibilità dei vaccini anti-COVID-19, inoltre, ha contribuito in maniera rilevante la celerità del processo autorizzativo dei prodotti da parte di tutte le Autorità Regolatorie. A livello dell'EMA, in particolare, si è ricorsi allo strumento della revisione ciclica (*o*), che ha permesso di valutare i dati contestualmente alla loro raccolta, con la conseguente compressione dei tempi burocratici di autorizzazione. Analogamente, l'AIFA, che direttamente partecipa alle valutazioni di procedure centralizzate europee, ha accelerato il processo di ratifica dell'approvazione EMA per rendere questi medicinali velocemente disponibili nel nostro Paese (entro 24 ore dalla autorizzazione dell'EMA).

Gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT), pur essendo lo strumento migliore di valutazione dell'efficacia e sicurezza di farmaci e vaccini, non permettono però di mettere in evidenza reazioni rare o molto rare, dal momento che, per quanto ampia sia la popolazione studiata, sarà sempre inferiore a quella che assumerà il farmaco o il vaccino nel contesto reale. Anche se decine di migliaia di persone hanno ricevuto i vaccini anti- COVID-19 durante la fase pre-marketing, così come accade per qualsiasi medicinale autorizzato, potranno essere evidenziati quegli eventi che si verificano con una frequenza di almeno 1 caso su circa 1.000 vaccinati, ovvero quelli che possono avere un impatto significativo sul rapporto beneficio/rischio. Considerando che solo in Italia sono state somministrate a oggi più di 100.000.000 di dosi, era atteso che emergessero reazioni avverse molto rare, fino a un ordine di grandezza di circa 1 caso su 1.000.000 vaccinati. Lo scopo della vaccinovigilanza, a livello nazionale, europeo e globale, è proprio quello di monitorare la sicurezza del vaccino nel suo contesto reale di utilizzo, per raccogliere ogni eventuale nuova informazione e mettere in atto delle misure per la minimizzazione del rischio a livello individuale e collettivo.

Tutti i vaccini attualmente disponibili hanno come indicazione terapeutica l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, ma si differenziano per la popolazione autorizzata, che varia dai >5 anni ai ≥18 anni, con formulazioni specifiche per la popolazione al di sotto dei 12 anni e con dosaggio diverso a seconda del richiamo vaccinale.

Il monitoraggio della sicurezza dei vaccini dopo la loro immissione in commercio è un'attività strategica della farmacovigilanza, che si propone di raccogliere informazioni di sicurezza sul campo ai fini di un aggiornamento continuo del profilo beneficio-rischio dei singoli vaccini. Nella situazione pandemica è stata ulteriormente implementata con un monitoraggio delle segnalazioni spontanee rafforzato, sia in termini di qualità delle informazioni, con la richiesta quotidiana di dati al

segnalatore, soprattutto per le reazioni definite gravi e gli eventi di speciale interesse, sia in termini di valutazione complessiva dei dati e analisi del segnale.

La vaccinovigilanza è pertanto quell'insieme di attività connesse alla rilevazione, valutazione, conoscenza e comunicazione degli eventi avversi osservati dopo immunizzazione (*A F* - AEFI) e di ogni altro problema inerente alle vaccinazioni. Un AEFI è qualsiasi evento di natura medica che si verifica dopo una vaccinazione, indipendentemente dal nesso di causalità, che richiede ulteriori approfondimenti (Organizzazione Mondiale della Sanità - WHO). Rientrano in questo ambito anche gli eventi associati a potenziali errori di conservazione e somministrazione dei vaccini e le cosiddette reazioni ansiose alla vaccinazione e gli eventi correlati allo stress da vaccinazione, ovvero quegli eventi determinati dalla risposta emotiva alla vaccinazione.

A tal proposito, è stata recentemente pubblicata una revisione sistematica e metanalisi sulla valutazione dell'effetto nocebo, speculare al più noto effetto placebo, che si verifica quando una persona manifesta effetti collaterali dopo aver assunto un trattamento farmacologicamente inerte come appunto il placebo[2]. Riassumendo i dati di circa 12 studi, che hanno coinvolto un totale di 45.380 pazienti (22.802 che hanno ricevuto un vaccino e 22.578 un placebo), l'effetto nocebo ha rappresentato fino al 64% di tutte le reazioni avverse, con una frequenza di eventi avversi di tipo sistemico del 35,2% e di tipo locale del 16,2% nei pazienti trattati con placebo. Come osservato per altri vaccini, le aspettative o le convinzioni verso la vaccinazione possono aumentare il livello di stress, determinare sintomi somatici anche complessi (palpitazione, reazioni vaso-vagali, capogiro) e interagire con le percezioni sensomotorie fino a determinare disturbi funzionali di difficile inquadramento diagnostico, come segnalato in alcuni case report in letteratura[3, 4, 5].

È importante ricordare che l'associazione temporale fra una vaccinazione e un evento è un criterio necessario ma non sufficiente a stabilire che quel dato evento sia causato da quella data vaccinazione. A livello di ogni singolo caso, infatti, è necessario escludere che quell'evento possa dipendere da altre condizioni o terapie pre-esistenti o concomitanti (fattori confondenti), mentre, a livello di popolazione, è necessario escludere che l'evento sia indipendente dalla vaccinazione, con varie modalità statistiche (per esempio disproporzione, confronto con i dati di incidenza dell'evento nella popolazione generale, studi *ad*).

Le attività di vaccinovigilanza si basano sulla sorveglianza delle segnalazioni spontanee di sospetti AEFI (farmacovigilanza passiva) e sulla raccolta di informazioni attraverso opportuni studi indipendenti (farmacovigilanza attiva). Le segnalazioni spontanee provengono sia da figure professionali del settore sanitario che da cittadini e sono inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), che contribuiscono insieme ai Centri Regionali (CRFV) e ad AIFA al corretto funzionamento del sistema nazionale di farmacovigilanza (D.M. 30 aprile 2015). La farmacovigilanza passiva ha l'obiettivo di evidenziare in

[2] Haas et al, Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials. A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA Netw Open. 2022; 5 (1): e2143955

[3] Fasano A et al. Functional disorders after COVID-19 vaccine fuel vaccination hesitancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; DOI: 10.1136/jnnp-2021-327000.

[4] Butler M et al. Functional neurological disorder after SARS-CoV-2 vaccines: two case reports and discussion of potential public health implications. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2021; DOI: 10.1176/appi.neuropsych.21050116.

[5] Kim DD et al. Helping the Public Understand Adverse Events Associated With COVID-19 Vaccinations. Lessons Learned from Functional Neurological Disorder. JAMA Neurol. 2021; 78 (7): 789-790.

tempi rapidi potenziali nuove informazioni di sicurezza (segnali) che meritano di essere ulteriormente approfondite e studiate. Gli studi di farmacovigilanza attiva, invece, si basano sulla stimolazione o sulla raccolta sistematica delle segnalazioni di eventi avversi nel corso di studi osservazionali, spesso condotti in ambienti specifici (p. es. ospedali) o per specifiche problematiche di sicurezza o sull'analisi di specifici database (archivi amministrativi, registri farmaco o paziente). Gli eventi raccolti prospetticamente nell'ambito di questi studi vengono comunque inseriti nella RNF e contribuiscono alla valutazione dei segnali. L'obiettivo della farmacovigilanza attiva è dunque quello di aumentare il volume della segnalazione e di quantificare eventuali rischi emersi dalla farmacovigilanza passiva, con tempistiche meno rapide dovute alla necessità di completare la raccolta dati. La sottosegnalazione in farmacovigilanza è infatti un limite intrinseco alla stessa natura della segnalazione, ben noto e ampiamente studiato anche nella letteratura scientifica internazionale, che ha alcuni suoi specifici determinanti nella scarsa sensibilità alla segnalazione di sospette reazioni avverse da parte di operatori sanitari e non e nell'accessibilità dei sistemi di segnalazione. Tenendo presente che un ampio numero di segnalazioni non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice del buon funzionamento dei sistemi di farmacovigilanza, la principale conseguenza delle attività di formazione e sensibilizzazione in atto è rappresentata dall'elevato numero di segnalazioni pervenute alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che pone l'Italia fra le prime 3 nazioni europee per quantità e qualità delle schede. Di conseguenza, anche considerando l'elevata attenzione mediatica sulla campagna vaccinale in corso, è possibile ipotizzare che il fenomeno della sottosegnalazione per i vaccini COVID-19 sia relativamente contenuto e che gli eventi avversi segnalati alla RNF siano poco sottostimati. I tassi delle reazioni gravi, in cui l'effetto della sottosegnalazione è meno rilevante, si mantengono stabili nel tempo, come descritto negli ultimi rapporti. Per le reazioni non gravi e note si è osservata invece una diminuzione progressiva. Farmacovigilanza passiva e attiva sono quindi strumenti sinergici che permettono di cogliere rapidamente nuove informazioni di sicurezza e di quantificare la frequenza con cui si manifestano le reazioni avverse e la forza dell'associazione, sia a livello di gruppo che individuale[6].

Un elemento fondamentale per l'integrazione delle diverse informazioni è l'adeguata classificazione degli eventi attraverso una standardizzazione dei termini. A tal proposito, nell'ambito della farmacovigilanza si utilizza per la definizione degli eventi avversi uno specifico dizionario terminologico medico standardizzato (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDra), sviluppato a livello globale dall'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use (ICH). Inoltre, un gruppo di esperti del mondo regolatorio e scientifico (Brighton Collaboration Group, BC) ha sviluppato nel corso del tempo i criteri di definizione di caso per la corretta individuazione dei singoli casi relativi ad ogni evento, che sono stati utilizzati sia nell'analisi dei segnali condotti a livello europeo sia negli approfondimenti di questo documento, ove possibile[7]. Questo ha permesso di attribuire, pur non essendo nel contesto di uno studio formale, un livello di certezza ad ognuno dei casi individuati o di eliminarli in quanto "non casi", seguendo il flusso degli specifici algoritmi codificati. Nel contesto della Safety Platform

[6] Coste J et al. Diverging approaches of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assessing drug safety: epistemological and ethical implications, Pharmacoepidemiology and drug safety, 2017; 26: 600-602
[7] https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/

for Emergency vAccines (SPEAC), il Brighton Collaboration Group ha sviluppato una lista prioritaria di eventi avversi di speciale interesse (AESI), con l'obiettivo di armonizzare le valutazioni di sicurezza dei vaccini per COVID-19 sia nella fase pre- che post-marketing[8]. Questi eventi sono stati individuati in base a 3 criteri, ovvero la loro associazione con la malattia COVID-19, la loro possibile associazione con altre vaccinazioni e la loro potenziale associazione con le specifiche piattaforme vaccinali, facilitando così un approccio proattivo alla farmacovigilanza di questi nuovi vaccini. Considerato il contesto della segnalazione spontanea, alcune informazioni non reperibili possono aver influenzato l'esito della valutazione, rendendo necessaria il calcolo dei tassi di segnalazione tenendo conto, per superare il limite della mancanza di informazione, dei vari livelli di certezza diagnostica BC. Da questa tipologia di analisi è emerso che il maggior numero delle segnalazioni è classificabile con i criteri più elevati di definizione di caso, quindi di maggiore qualità, grazie al continuo lavoro quotidiano di monitoraggio della qualità delle segnalazioni condotto da AIFA e dai Centri Regionali di Farmacovigilanza e alla raccolta delle informazioni di follow-up da parte dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza.

Nell'ambito della campagna vaccinale per COVID-19, sono in corso svariate raccolte sollecitate delle segnalazioni e studi di farmacovigilanza attiva in specifici setting, sviluppati dai Centri Regionali di Farmacovigilanza e dal mondo accademico, molti dei quali approvati o sovvenzionati da AIFA. Inoltre, l'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA, in collaborazione con alcune Regioni, stanno conducendo uno studio di farmacoepidemiologia basato sull'integrazione di diversi archivi sanitari per mezzo di un applicativo open source sviluppato *ad* (The ShinISS). I primi risultati sono ora disponibili (vedi approfondimento miocarditi e pericarditi) e permettono appunto di quantificare alcuni rischi emersi dalla farmacovigilanza passiva.

Le segnalazioni vengono definite gravi o non gravi in base a criteri prestabiliti e recepiti dalla normativa europea e nazionale. Un sospetto evento avverso si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Rientrano fra le gravi anche alcune segnalazioni classificate come "altra condizione clinicamente rilevante", in quanto relative a eventi clinicamente importanti che non determinano necessariamente una delle suddette condizioni. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati di particolare interesse in base all'IME list (*I*), una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'EMA, e possono pertanto essere considerati sempre importanti. Anche l'esito è codificato a livello internazionale e prevede le seguenti possibilità: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi".

Sull'insieme delle informazioni ottenibili e in base alla gravità, i Centri Regionali di Farmacovigilanza valutano il nesso di causalità delle sospette reazioni avverse gravi, che consiste in una stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione. Questa valutazione si basa su un algoritmo standardizzato, sviluppato dal WHO[9] e condiviso a livello globale, che prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie

[8] https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update_V1.3.pdf
[9] https://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf

farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica.

Le segnalazioni raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza non rimangono confinate al solo territorio nazionale ma sono trasferite quotidianamente in EudraVigilance (il database di farmacovigilanza dell'EMA), tramite il quale successivamente transitano anche in VigiBase (database di farmacovigilanza del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala del WHO). Attraverso questo sistema di condivisione europeo e globale le segnalazioni di reazioni avverse italiane sono quindi valutate in un più ampio contesto internazionale.

Una segnalazione non implica necessariamente, né stabilisce in sé, una causalità tra vaccino ed evento, ma rappresenta un sospetto che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo definito "analisi del segnale". Partendo da un certo numero di segnalazioni relative a un singolo evento e/o dal riscontro di una disproporzione statistica (cioè la coppia vaccino/reazione che si osserva più frequentemente per quel vaccino rispetto a tutti gli altri vaccini), i Responsabili locali di FV (RLFV) e i Centri Regionali di FV (CRFV) verificano quotidianamente la completezza di tutte le informazioni (come ad esempio le date di vaccinazione e il tempo di insorgenza dei sintomi fondamentali). Per i casi definiti gravi, il CRFV identifica il nesso di causalità attraverso l'algoritmo del WHO, che permette di valutare la probabilità dell'associazione evento/vaccino. Quanto più elevato è il numero delle segnalazioni di sospetto AEFI, tanto maggiore è la probabilità di riuscire a osservare un evento avverso realmente causato da un vaccino, soprattutto se si tratta di un evento raro. Qualora da questo insieme di attività scaturisca l'ipotesi di una potenziale associazione causale fra un evento nuovo e un vaccino, o emergano informazioni aggiuntive su un evento avverso noto, si genera un segnale di sicurezza che richiede un'ulteriore attenta azione di verifica sulla base delle informazioni disponibili (s*i*). Oltre alle segnalazioni di sospetto AEFI, altre fonti sono rappresentate da singoli casi o serie di casi descritti in letteratura, studi clinici, revisioni sistematiche e metanalisi e qualunque altro tipo di informazione relativa a un sospetto evento avverso da vaccinazione.

Dopo l'identificazione iniziale, ogni segnale viene valutato e discusso a livello europeo dal PRAC, costituito da rappresentanti di tutti gli stati membri dell'EU/EEA, oltre che da 6 esperti in diversi campi, nominati dalla Commissione Europea e da rappresentanti delle professioni sanitarie e delle associazioni dei pazienti. Questa discussione condivisa e la disponibilità di dati provenienti da tutta Europa e a livello globale permettono di poter verificare il rischio potenziale su un numero di casi decisamente più elevato rispetto a quelli disponibili nei singoli database nazionali.

A livello nazionale, le attività di vigilanza post-marketing sui vaccini sono ~~peculiari del~~ ruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza istituito nel 2014[10] (vedi Appendice 1), coordinato dall'AIFA e costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e della Prevenzione, con la partecipazione *ad* di esperti nazionali. Durante l'emergenza COVID-19 le ~~riunioni del~~ ruppo per l'analisi del segnale a livello nazionale da semestrali sono diventate mensili, per garantire una valutazione collegiale delle segnalazioni a intervalli più ravvicinati. L'insieme delle informazioni provenienti dalla RNF e dagli altri strumenti posti in essere a livello nazionale permette un costante e sensibile monitoraggio della sicurezza dei

[10] https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf

vaccini anti-COVID-19. Fra le altre attività del Gruppo di Lavoro rientrano inoltre gli ulteriori approfondimenti su tematiche specifiche e, pur se non previsti dalla norma, i Rapporti periodici sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19. Dall'inizio della campagna vaccinale, inoltre, l'AIFA ha garantito l'accessibilità del pubblico ai dati di sorveglianza attraverso il portale istituzionale, al sistema delle reazioni avverse ai medicinali (RAM)[11] e ai grafici interattivi sull'andamento delle segnalazioni delle reazioni avverse ai vaccini anti-COVID-19, aggiornati mensilmente[12].

I dati illustrati in questo Rapporto sono riferiti all'insieme delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini anti-COVID-19 inserite in RNF nel primo anno di campagna vaccinale (27/12/2020 - 26/12/2021). Nella prima parte è descritto l'andamento generale delle segnalazioni, indipendentemente dal vaccino utilizzato, dalla dose e dalla correlazione con la vaccinazione. Successivamente sono analizzate le segnalazioni per singolo vaccino, dose, criterio di gravità e correlabilità. Infine, sono presentati gli approfondimenti su argomenti di particolare interesse, con un excursus della letteratura scientifica, l'analisi del dato di farmacovigilanza e le valutazioni di sicurezza condotte a livello europeo.

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

[11] https://www.aifa.gov.it/sistema-ram

[12] https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19

UN ANNO DI VACCINOVIGILANZA: L'ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

A cura dei componenti AIFA del Gruppo di Vaccinovigilanza

Andamento generale

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione per COVID-19 sono 4[13]:

- 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 26/12/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza **117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione** su un totale di **108.530.987 dosi di vaccino**, con un **tasso di segnalazione di 109 ogni 100.000 dosi somministrate**.

La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 1.

Complessivamente, in Italia Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato in questo anno di campagna vaccinale (69,1%), seguito da Spikevax (18,3%), Vaxzevria (11,2%) e COVID-19 Vaccino Janssen (1,4%)[14]. Le segnalazioni per tipologia di vaccino sono invece così distribuite: Comirnaty 68%, Vaxzevria 19,8%, Spikevax 10,8%, COVID-19 vaccino Janssen 1,4%.

Tabella 1 *i*

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/12/2021	Dosi somministrate al 26/12/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	80.249	74.989.124	107	*1*
Spikevax	12.737	19.874.881	64	*6*
Principio attivo mRNA	23			
Vaxzevria	23.358	12.166.236	192	*1*
Janssen	1.580	1.500.746	105	*1*
Totale	**117.947***	**108.530.987**	**109**	*1*

*** *he*
al *o c* *i*

[13] Il vaccino Nuvaxovid (Novavax), autorizzato dall'EMA In data 20/12/2021 e approvato dall'AIFA in data 22/12/2021, al momento non risulta utilizzato.
[14] Il numero di dosi somministrate al 26/12/2021 è stato reso disponibile dal Ministero della Salute.

L'andamento temporale delle segnalazioni, per tutti i vaccini, in funzione delle dosi somministrate e del numero di dose (1ª, 2ª o 3ª) è riportato rispettivamente nella Figura 1a e nella Figura 1b ed è stabile rispetto a quanto osservato nei precedenti Rapporti[15].
Si ricorda che tale andamento è 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 del*

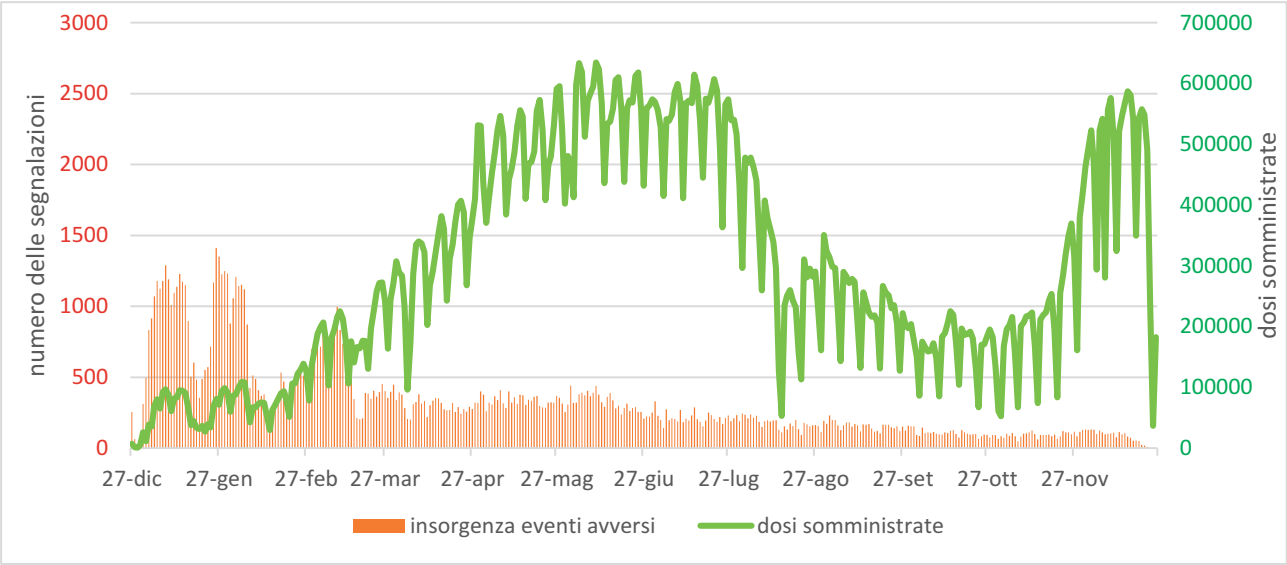
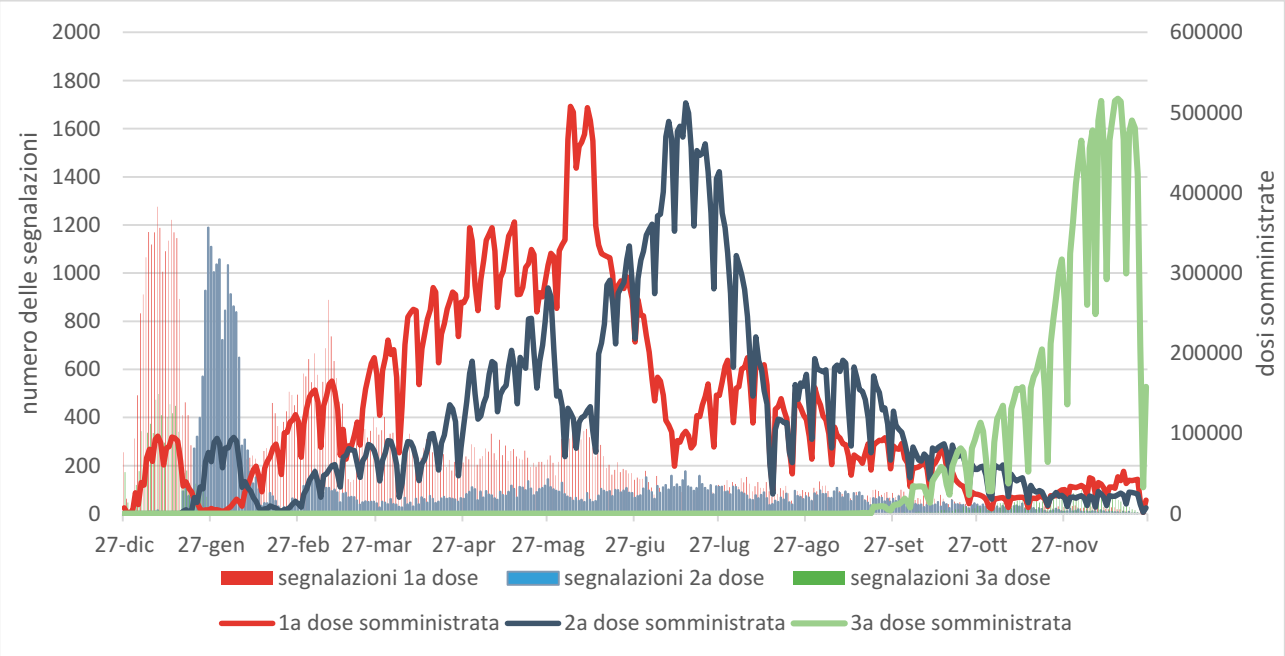


Figura 1b *i dell'evento, relative alla 1ª, ª ª i*



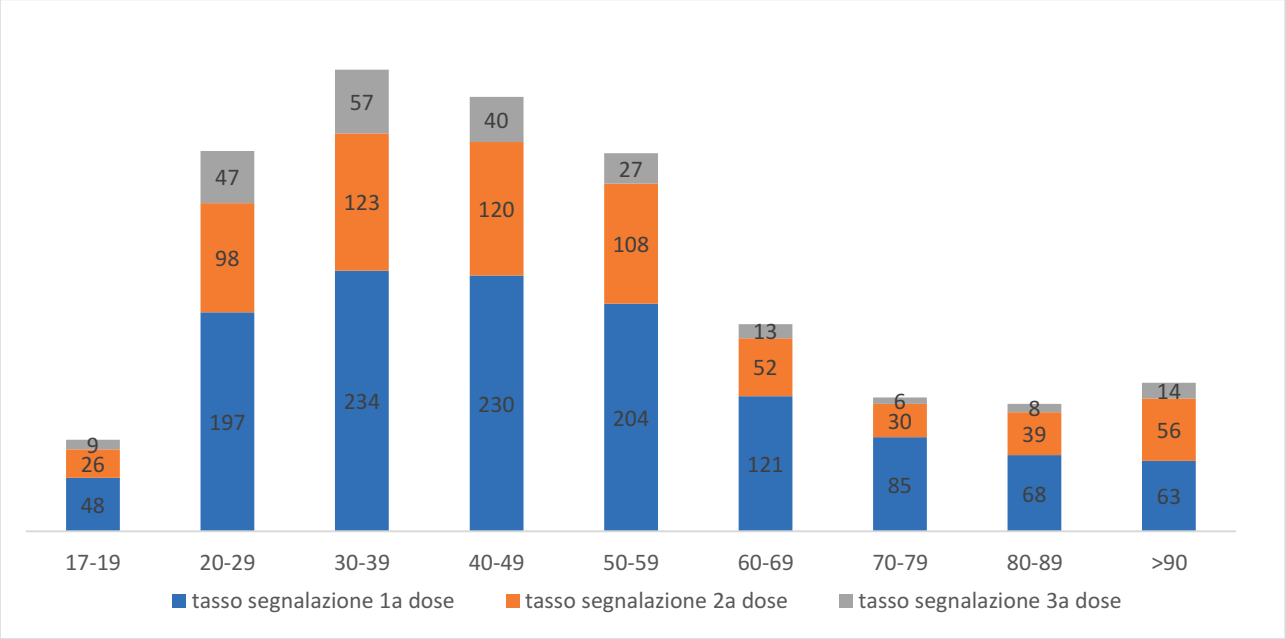
[15] Si precisa che la suddivisione delle segnalazioni per dose viene effettuata con una ricerca semi-automatica nei campi testo della scheda. Le segnalazioni che non riportano chiaramente la dose cui si riferiscono gli eventi avversi sono state arbitrariamente assegnate al gruppo delle "prime dosi".

Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

Di

L'età media delle persone che hanno avuto un evento avverso è 47,2 anni (età mediana di 47 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella Figura 2.

Figura 2 *Distribuzione del tasso di segnalazione per fasce d'età in relazione alla 1ª,* ª ª

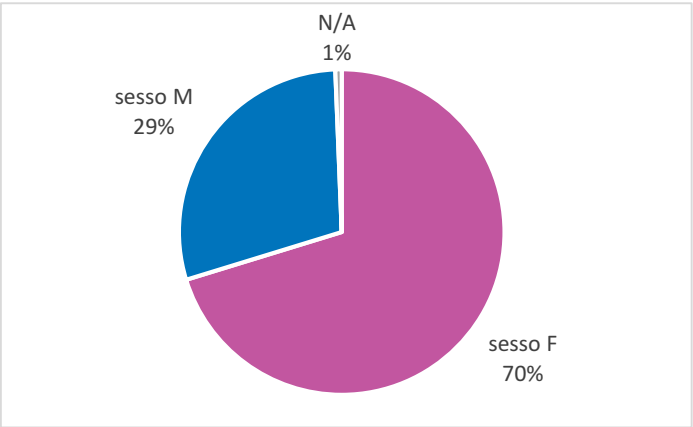


In linea con le evidenze disponibili e con i precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore nelle fasce di età comprese tra i 20 e i 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate e nei giovanissimi, con un tasso di segnalazione mediamente inferiore dopo la 2ª dose e ancora più basso dopo la 3ª dose.

Di

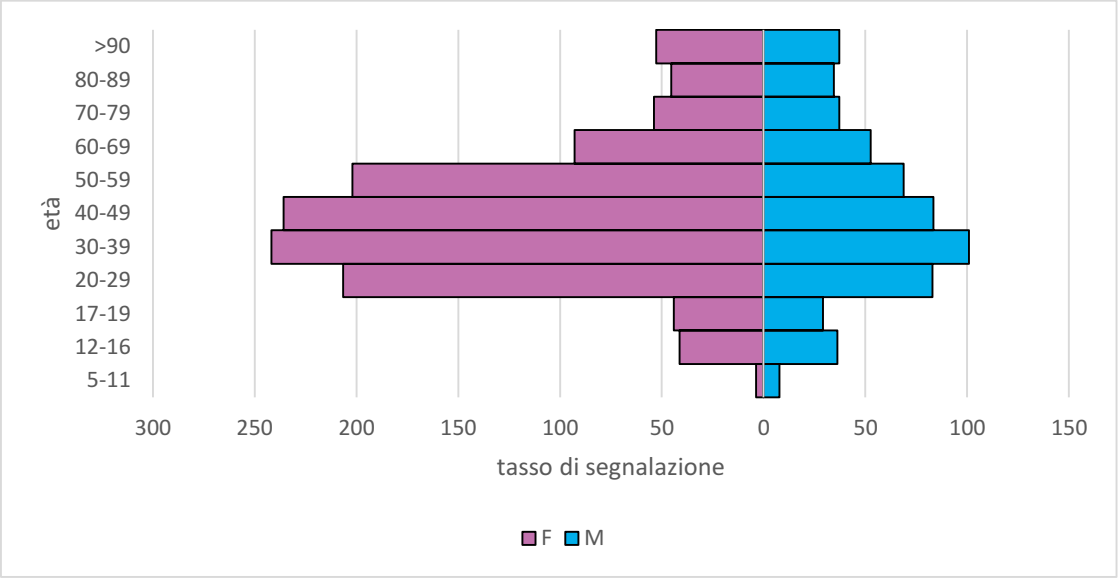
A fronte di un'esposizione sovrapponibile fra i sessi (52% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 48% nel sesso maschile), il 70% delle segnalazioni riguarda le donne (148/100.000 dosi somministrate) e il 29% gli uomini (65/100.000 dosi somministrate), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata (il sesso non è riportato nell'1% delle segnalazioni, Figura 3). Tale andamento è osservabile anche negli altri Paesi europei.

Figura 3 *e*



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

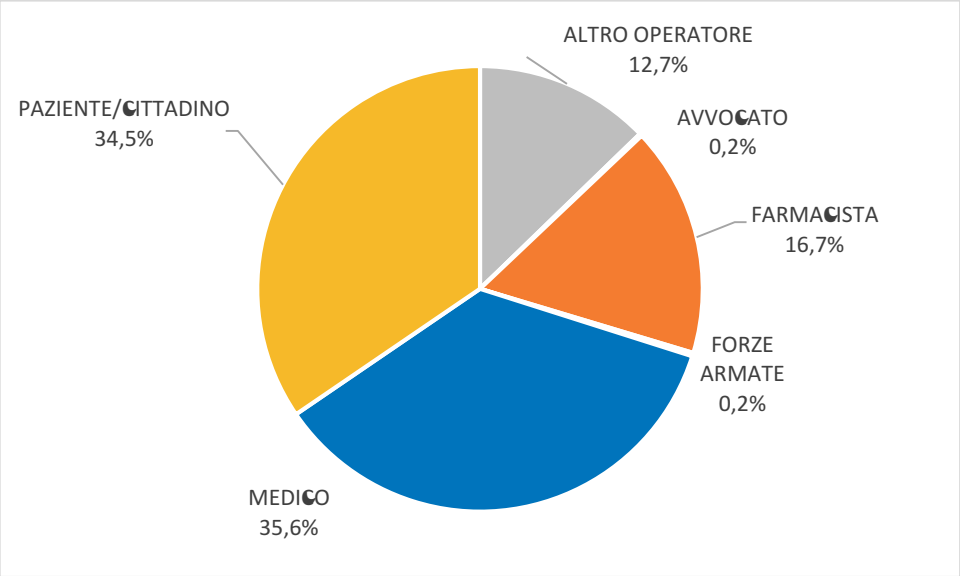
Figura 4 /



Di gnal

Nella Figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Circa il 65% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre il 34,5% da paziente/cittadino, con un modesto incremento rispetto ai mesi precedenti. Il 94,8% circa di queste segnalazioni è di tipo spontaneo mentre la rimanente è ascrivibile a studi di farmacovigilanza attiva. L'alta percentuale di segnalazioni da operatori sanitari, unita alla capillare organizzazione del sistema di farmacovigilanza italiano consente di avere schede ben documentate, soprattutto nel caso di eventi gravi.

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 nella Tabella 2.

Tabella 2 *i*

TEMPO DI INSORGENZA	N° SEGNALAZIONI	%
0 giorni	53.787	45,6%
1 giorno	32.245	27,3%
2-7 giorni	14.775	12,5%
>7 giorni	11.449	9,7%
Non definibile	5.664	4,8%
Totale	***117.920***	***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 (73% 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

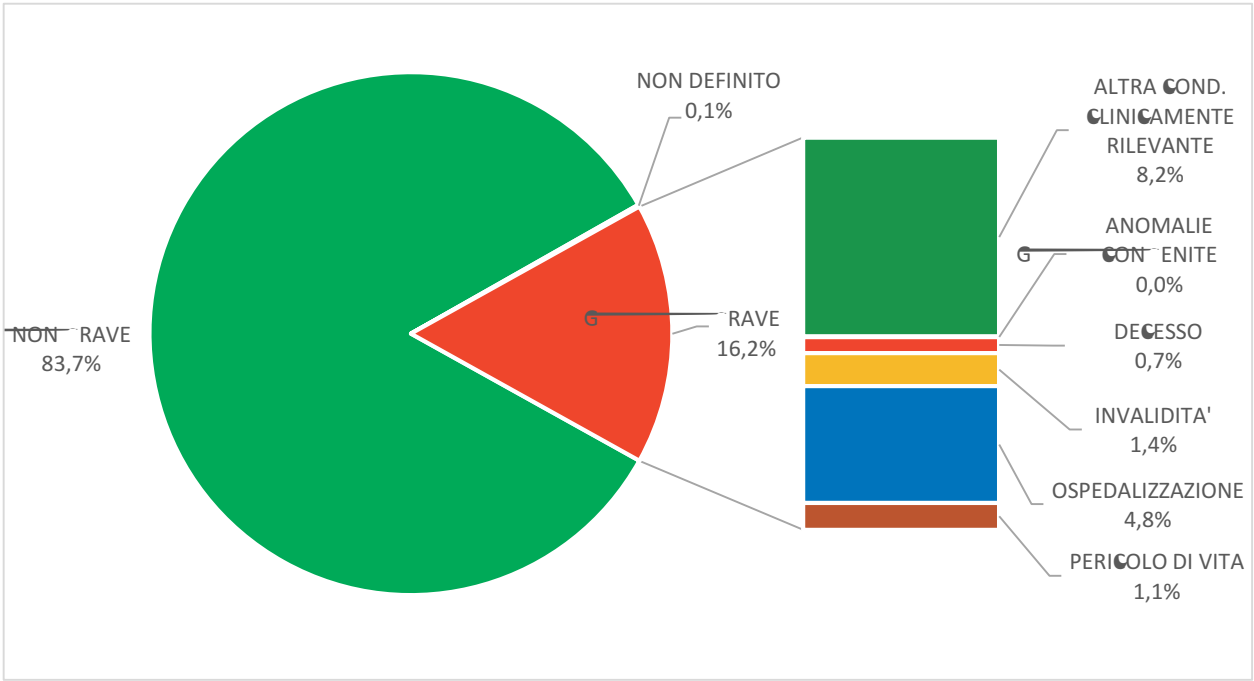
L'**83,7%** (n. 98.717) delle segnalazioni inserite al 26/12/2021 è riferita a **eventi non gravi**, con un tasso di segnalazione pari a 91/100.000 dosi somministrate, e il **16,2%** (n. 19.055) a **eventi avversi gravi**, con un tasso di 17,6 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (la gravità non è riportata nello 0,1% delle segnalazioni, n. 148). Si ricorda che la gravità si riferisce a quanto riportato dal segnalatore, quindi non sempre corrisponde alla reale rilevanza clinica dell'evento segnalato.

Come già riportato nei precedenti Rapporti, anche gli eventi avversi gravi segnalati si verificano soprattutto nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione (circa il 48% dei casi, n. 9.259) o nella prima settimana (circa 20%, n 3.769), mentre più raramente si osservano nelle settimane successive (circa il 25% dei casi, n. 4.732). Nel restante 7% (n. 1.295), le informazioni sono insufficienti a stabilire il tempo di insorgenza dell'evento avverso rispetto alla segnalazione, nonostante le richieste di follow-up effettuate. 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.

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.

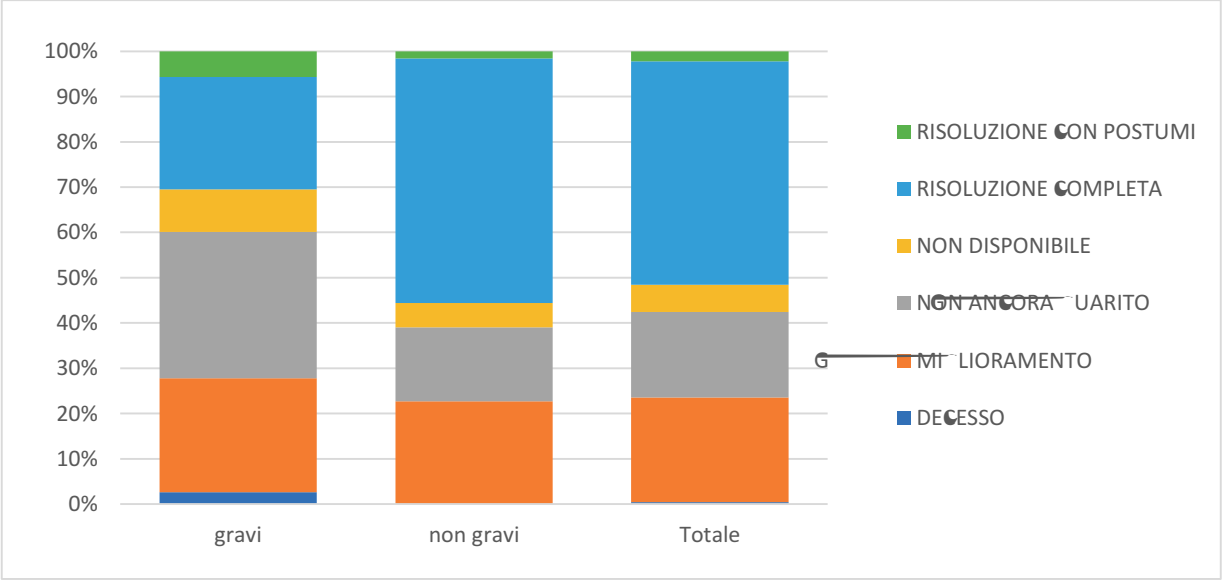
Figura 6

i



Il 77% circa delle segnalazioni non gravi riporta come esito “risoluzione completa” (guarigione) o “miglioramento” già al momento della segnalazione. Il 50% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito la “risoluzione completa” o il “miglioramento” dell’evento e il 32% risulta non ancora guarito al momento della segnalazione (Figura 7).

Figura 7 *- e*



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.

S

Al momento della stesura di questo Rapporto, il nesso di causalità secondo l'algoritmo del WHO è stato inserito in circa l'83% (15.731/19055) delle **segnalazioni di eventi avversi gravi** ed è risultato correlabile alla vaccinazione nel 35,9% di tutte le segnalazioni gravi valutate (5.656/15.731), indeterminato nel 37,7% (5.931/15.731) e non correlabile nel 21,6% (3.393/15.731). Il 4,8% (751/15.731) delle segnalazioni valutate è inclassificabile, per mancanza di informazioni sufficienti. Le schede non ancora valutate sono ancora in corso di approfondimento, in attesa delle informazioni di follow-up necessarie a una corretta valutazione del caso, e sono periodicamente esaminate dai G CRFV e dal ruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza.

De

Il monitoraggio e la valutazione dei casi fatali sono in approfondimento presso tutte le Agenzie Regolatorie a livello globale sebbene solo poche di esse rendano disponibili rapporti periodici e valutazioni pubbliche. A fronte di un elevato numero di dosi somministrate a livello globale, tutti i sistemi di farmacovigilanza hanno ricevuto segnalazioni di eventi avversi ad esito fatale dopo vaccinazione che molto spesso, dopo attenta valutazione, sono risultati correlati a vari fattori confondenti e non alla vaccinazione

Dall'analisi della banca dati statunitense di segnalazione di reazioni avverse a vaccini (*V A* , VAERS-FDA)[16] è emerso che i decessi segnalati dopo somministrazione di vaccino restano rari. Su oltre 535 milioni di dosi di vaccino anti-COVID-19 somministrate negli Stati Uniti durante il periodo 14 dicembre 2020 – 24 gennaio 2022, infatti, il VAERS ha ricevuto un numero di decessi pari allo 0,0022% delle persone che hanno ricevuto un vaccino anti-COVID-19. Allo stesso modo, da un'attenta revisione dei casi di decesso descritti nei report periodici dell'EMA non sono emerse evidenze scientifiche sufficientemente robuste da supportare un rischio specifico di mortalità dopo vaccini anti-COVID-19. Tranne che per alcuni eventi specifici, la revisione delle relazioni cliniche, delle cartelle cliniche e degli esami autoptici non ha evidenziato una relazione causale nella maggior parte dei casi di decesso, in linea con quanto osservato in uno studio condotto dall'autorità regolatoria norvegese su 33 casi di decesso segnalati in pazienti ricoverati presso case di cura[17].

In Svizzera l'agenzia regolatoria nazionale Swissmedic riporta che l'età media dei casi notificati in relazione temporale con i decessi era di 79,6 anni; in 192 casi gravi le persone sono decedute a differenti intervalli di tempo dalla vaccinazione. Nonostante un'associazione temporale con la vaccinazione, non vi sono in nessun caso indizi concreti che la causa del decesso sia stata la vaccinazione[18].

Nel Regno Unito, l'agenzia MHRA riporta che complessivamente sono state inviate702 segnalazioni ad esito fatale dopo Comirnaty, 1.200 dopo Vaxzevria, 33 dopo Spikevax e 37 in cui il nome commerciale del vaccino non era specificato; la maggior parte di queste segnalazioni riguardava persone anziane o con malattie di base; sono stati segnalati casi molto rari di decesso per

[16] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html
[17] Wyller TB et al. Nursing home deaths after COVID-19 vaccination. Tidsskr Nor Laegeforen 2021; 141.
[18] https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-vaccines-safety-update-11.html

complicanze di trombosi trombocitopenica associata a vaccini a vettore virale; l'analisi delle altre segnalazioni di decessi non suggerisce che i vaccini abbiano avuto un ruolo causale in questi eventi[19]. Da una revisione condotta dal PRAC dell'EMA emerge, infatti, che uno stato patologico pre-esistente o concomitante alla vaccinazione rappresenti un plausibile fattore predisponente l'evento morte, piuttosto che la stessa immunizzazione. I casi osservati in soggetti sani sono per lo più ascrivibili a eventi avversi gravi molto rari, come le reazioni anafilattiche e la trombocitopenia e trombosi immuno-mediata indotta da vaccino[20, 21, 22].

A

Dopo la verifica dei duplicati, ovvero i casi per cui è stata inserita più di una segnalazione, al 26/12/2021 nella RNF sono state inserite complessivamente 758 segnalazioni gravi che, al momento della segnalazione o come informazione acquisita successivamente al follow-up, riportano l'esito "decesso" (0,7 eventi con esito fatale segnalati ogni 100.000 dosi somministrate, sovrapponibile a quanto riportato nel Rapporto precedente), indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità. Si tratta di un insieme molto eterogeneo di segnalazioni che sono state attentamente monitorate nel tempo, con l'obiettivo di raccogliere per ciascuna scheda il maggior numero di informazioni possibili, come cartelle cliniche e referti degli accertamenti eseguiti, compresi i referti autoptici qualora richiesti dal clinico o dai familiari. La distribuzione di questi casi a esito fatale per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 3.

***Tabella 3** - Di i*

Vaccino	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	494	0,66
Spikevax	122	0,61
Vaxzevria	114	0,94
Janssen	28	1,87
Totale	**758**	**0,70**

Il 46,4% (352) dei casi riguarda donne, il 52,6% (399) uomini, mentre lo 0,9% (7 schede) non riporta questo dato. L'età media è di 79 anni e nel 70% dei casi il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è compreso tra 0 e 14 giorni, non definito nel 10% dei casi e con intervallo maggiore di 14 giorni nel rimanente 20% dei casi. In 456 casi il decesso è segnalato dopo la prima dose, in 267 dopo la seconda e in 35 dopo la terza.

Il 76,5% (580/758) delle segnalazioni con esito decesso presenta una valutazione del nesso di causalità con l'algoritmo del WHO, in base al quale il 57,9% dei casi (336/580) risulta non correlabile,

[19] https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting

[20] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Covid-19 Vaccines. 2021 Oct 28.

[21] CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: United States, December 14-23, 2020. *MMWR* 2021;70:46–51.

[22] Sessa F, Salerno M, Esposito M, Di Nunno N, Zamboni P, Pomara C. Autopsy Findings and Causality Relationship between Death and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. J Clin Med. 2021 Dec 15;10(24):5876.

il 30,2% (175/580) indeterminato e l'8,1% (47/580) inclassificabile per mancanza di informazioni sufficienti. Il rimanente 23,5% (178/758) è in attesa di ulteriori informazioni necessarie alla valutazione del nesso di causalità. Complessivamente, sui 580 valutati sono risultati correlabili 22 (3,8%, circa 0,2 casi ogni milione di dosi somministrate), di cui 15 già descritti nei Rapporti precedenti, tutti riassunti di seguito.

In due casi - un uomo di 79 anni, con storia clinica di patologie cardiovascolari, e una paziente fragile di 92 anni, con storia clinica di demenza e diabete mellito - si sono verificati dopo la prima dose eventi avversi sistemici correlabili alla vaccinazione (iperpiressia, vomito), che hanno innescato uno scompenso delle condizioni cliniche fino al decesso. In base ai dati disponibili, è possibile che alcuni eventi attesi per i vaccini possano avere conseguenze clinicamente rilevanti in alcuni soggetti anziani fragili, specialmente se si presentano con particolare intensità (come l'iperpiressia), a fronte di un beneficio indubbio della vaccinazione in quella fascia della popolazione.

Complessivamente, dieci segnalazioni valutate come correlabili si riferiscono a casi di trombosi trombocitopenica a seguito di vaccinazione con vaccino a vettore adenovirale, per alcuni dei quali si sono recentemente resi disponibili i documenti clinici per la valutazione. Si rimanda al focus dedicato per l'approfondimento della tematica e dei casi.

Altre dieci segnalazioni si riferiscono a fallimenti vaccinali, con malattia da SarS-CoV-2 comparsa tra 3 settimane e 7 mesi dal completamento del ciclo vaccinale. In due casi le pazienti presentavano condizioni cliniche e terapie compatibili con uno stato di immunosoppressione. In altri 8 casi, i pazienti avevano un'età compresa tra i 76 e i 92 anni, con una condizione di fragilità per pluripatologie.

Si precisa che, a fronte di nuove informazioni disponibili, il nesso di causalità di un caso con esito fatale a seguito di complicanze da porpora trombotica trombocitopenica, precedentemente ritenuto come correlato alla vaccinazione, è stato rivalutato e sulla base delle attuali conoscenze definito come indeterminato.

Co

L'analisi "osservati-attesi" (analisi O/A) ha lo scopo di confrontare il numero di eventi che si sono effettivamente verificati in una popolazione esposta a un ipotetico fattore di rischio (casi "osservati"), con il numero di eventi che si sarebbero verificati in condizioni naturali in assenza del fattore di rischio (casi "attesi"). Se l'ipotetico fattore di rischio non aumenta la probabilità che si verifichino gli eventi, ci sarà un valore di casi osservati inferiore ai casi attesi (e il rapporto osservati/attesi sarà inferiore a 1). Se invece l'ipotetico fattore aumenta effettivamente il rischio di eventi, allora il numero di casi osservati sarà superiore all'atteso (e il rapporto osservati/attesi sarà maggiore di 1).

In un sistema di farmacovigilanza, le segnalazioni sono riportate spontaneamente sulla base di un sospetto e non sulla base della reale associazione causale con la vaccinazione. In una campagna vaccinale su larga scala come quella per i vaccini anti-COVID-19, in cui vengono vaccinate decine di milioni di persone, gli eventi non comuni e gli eventi fatali possono risultare temporalmente associati alla vaccinazione in numero considerevole, pur non essendo causalmente associati ad

essa[23]. Lo scopo dell'analisi O/A è di ottenere una stima del numero atteso di questi casi temporalmente coincidenti [24, 25].

I database di farmacovigilanza non sono dei registri clinici di raccolta di **tutti** gli eventi fatali che si verificano nella popolazione vaccinata ma raccolgono solo eventi temporalmente correlati alla somministrazione di un vaccino o di un farmaco, a seguito di un ragionevole sospetto da parte del segnalatore (operatore sanitario o no). Non si possono considerare come eventi "osservati" quei casi fatali che si verificano oltre un certo tempo dalla vaccinazione, da valutarsi in base alle caratteristiche del vaccino stesso. Pertanto questa indagine O/A non considera la causalità con la vaccinazione e analizza tutti i decessi segnalati in RNF in cui l'evento si è verificato nel periodo monitorato (2 settimane dalla vaccinazione). È importante inoltre sottolineare che non si possono trarre conclusioni da indagini isolate ma sono sempre necessarie altre valutazioni, che tengano conto dei fattori di rischio preesistenti.

Nel caso delle segnalazioni spontanee di decesso pervenute alla RNF, i casi osservati coincidono con tutte le segnalazioni ricevute fino al 26 dicembre 2021 nei 14 giorni successivi alla somministrazione dei vaccini anti-COVID-19, per un totale di 533/758 casi (**decessi osservati**). Infatti, 223/758 segnalazioni sono state escluse perché il decesso avveniva oltre le due settimane dalla vaccinazione o perché non era possibile calcolare l'intervallo temporale tra la vaccinazione e il decesso (mancanza della data del decesso o della data della vaccinazione) e 2 casi per età non definita. Per il calcolo dei **decessi attesi** è stata applicata a una popolazione di dimensione equivalente a quella vaccinata in Italia (circa 48 milioni di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) la probabilità di decesso osservata nel 2019 in un periodo di 14 giorni. Si è così ottenuto il numero dei decessi che ci saremmo attesi in quella stessa popolazione di soggetti, in assenza di vaccinazioni.

I decessi osservati sono stati confrontati con i decessi attesi calcolando i Rapporti Standardizzati di Mortalità, (*S* - SMR) nella popolazione totale, separatamente per uomini e donne, per dose di vaccino (prima, seconda e terza dose) e per le classi d'età (5-29, 30-69 e 70+ anni), e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), che indicano l'intervallo dei valori che con maggiore probabilità sono compatibili con la nostra stima.

Entro i 14 giorni dalla vaccinazione, per qualunque dose, i decessi osservati sono sempre nettamente inferiori ai decessi attesi (Tabelle 4-6). Non c'è quindi, nella popolazione di soggetti vaccinati, alcun aumento del numero di eventi rispetto a quello che ci saremmo aspettati in una popolazione simile ma non vaccinata.

[23] Black S. et al Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines, Lancet. 2009 December 19; 374(9707): 2115–2122.

[24] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Product- or Population-specific considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases, 9 December 2013. EMA/488220/2012.

[25] Mahaux O. et al; Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines; Pharmacoepidemiology and drug safety 2016; 25: 215–222.

***Tabella 4** - S l ªdo*

Fascia d'età	Totale somministrazioni	Decessi attesi in 1 settimana	Decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%)* 1 settimana	Decessi attesi in 2 settimane	Decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%)* 2 settimane
5-29	9.344.857	91	0	-	182	1	**0,0054** (0,0001; 0,0306)
30-69	28.805.262	3.424	81	**0,0236** (0,0187; 0,0294)	6.848	106	**0,0154** (0,0126; 0,0187)
70+	10.005.150	14.764	190	**0,0128** (0,0111; 0,0148)	29.529	231	**0,0078** (0,0068; 0,0089)
Totale	48.155.269	18.280	271	**0,0148** (0,0131; 0,0167)	36.559	338	**0,0092** (0,0082; 0,0103)

***Tabella 5** - S l ª*

Fascia d'età	Totale somministrazioni	Decessi attesi in 1 settimana	Decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%)* 1 settimana	Decessi attesi in 2 settimane	Decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%)* 2 settimane
5-29	8.164.151	80	4	**0,05** (0,0136; 0,128)	160	5	**0,0312** (0,0101; 0,0729)
30-69	26.413.046	3.153	28	**0,0088** (0,0059; 0,0128)	6.305	33	**0,0052** (0,0036; 0,0073)
70+	9.592.178	14.199	111	**0,0078** (0,0064; 0,0094)	28.398	126	**0,0044** (0,0036; 0,0052)
Totale	44.169.375	17.432	143	**0,0082** (0,0069; 0,0096)	34.864	164	**0,0047** (0,0040; 0,0054)

***Tabella 6** - l ª*

Fascia d'età	Totale somministrazioni	Decessi attesi in 1 settimana	Decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%)* 1 settimana	Decessi attesi in 2 settimane	Decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%)* 2 settimane
5-29	806.642	9	0	-	18	0	**-**
30-69	9.048.142	1.358	5	**0,0036** (0,0011; 0,0085)	2.716	5	**0,0018** (0,0006; 0,0042)
70+	6.343.445	9.875	26	**0,0026** (0,0017; 0,0038)	19.749	26	**0,0013** (0,0008; 0,0019)
Totale	16.198.229	11.241	31	**0,0027** (0,0018; 0,0039)	22.483	31	**0,0013** (0,0009; 0,0019)

*Fisher Exact Test. https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm

Distribuzione per numero di dose

La campagna vaccinale è stata caratterizzata inizialmente da un percorso mirato a prevenire la malattia nei soggetti fragili e più esposti al rischio, con l'avvio del ciclo primario di vaccinazione. Nel tempo, l'estensione a fasce più ampie di popolazione, le differenti tempistiche della dose di richiamo dei vaccini basati su diverse piattaforme, la necessità di effettuare una dose di richiamo più precocemente di quanto inizialmente programmato, ha visto sovrapporsi la somministrazione di 1ᵉ, 2ᵉ e 3ᵉ dosi di vaccino, in un quadro logistico piuttosto complesso.
Nella Tabella 7 sono riportati i tassi di segnalazione di sospetti eventi avversi per tipologia di vaccino e numero di dose sulla base dei dati relativi al periodo in esame.

Tabella 7 *o*

Vaccino	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen	Tutti i vaccini
Tasso di segnalazione relativo alla 1ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	143	113	329	105	163
Intervallo di Confidenza al 95%	*1*	*1*	*3*	*1*	*1*
Tasso di segnalazione relativo alla 2ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	92	68	34	-	81
Intervallo di Confidenza al 95%	*9*	*6*	*3*	-	*8*
Tasso di segnalazione relativo alla 3ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	26	17	-	-	22
Intervallo di Confidenza al 95%	*2*	*1*	-	-	*2*
Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)	**107**	**64**	**192**	**105**	**109**
Intervallo di Confidenza al 95%	*1*	*6*	*1*	*1*	*1*

Come già osservato nei precedenti Rapporti, i tassi di segnalazione relativi alla 2ª dose sono inferiori a quelli relativi alla 1ª dose, con una differenza molto pronunciata per il vaccino Vaxzevria e ancora più bassi per la 3ª. Maggiori dettagli sono forniti nel focus dedicato.

LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE AI VACCINI PER COVID-19

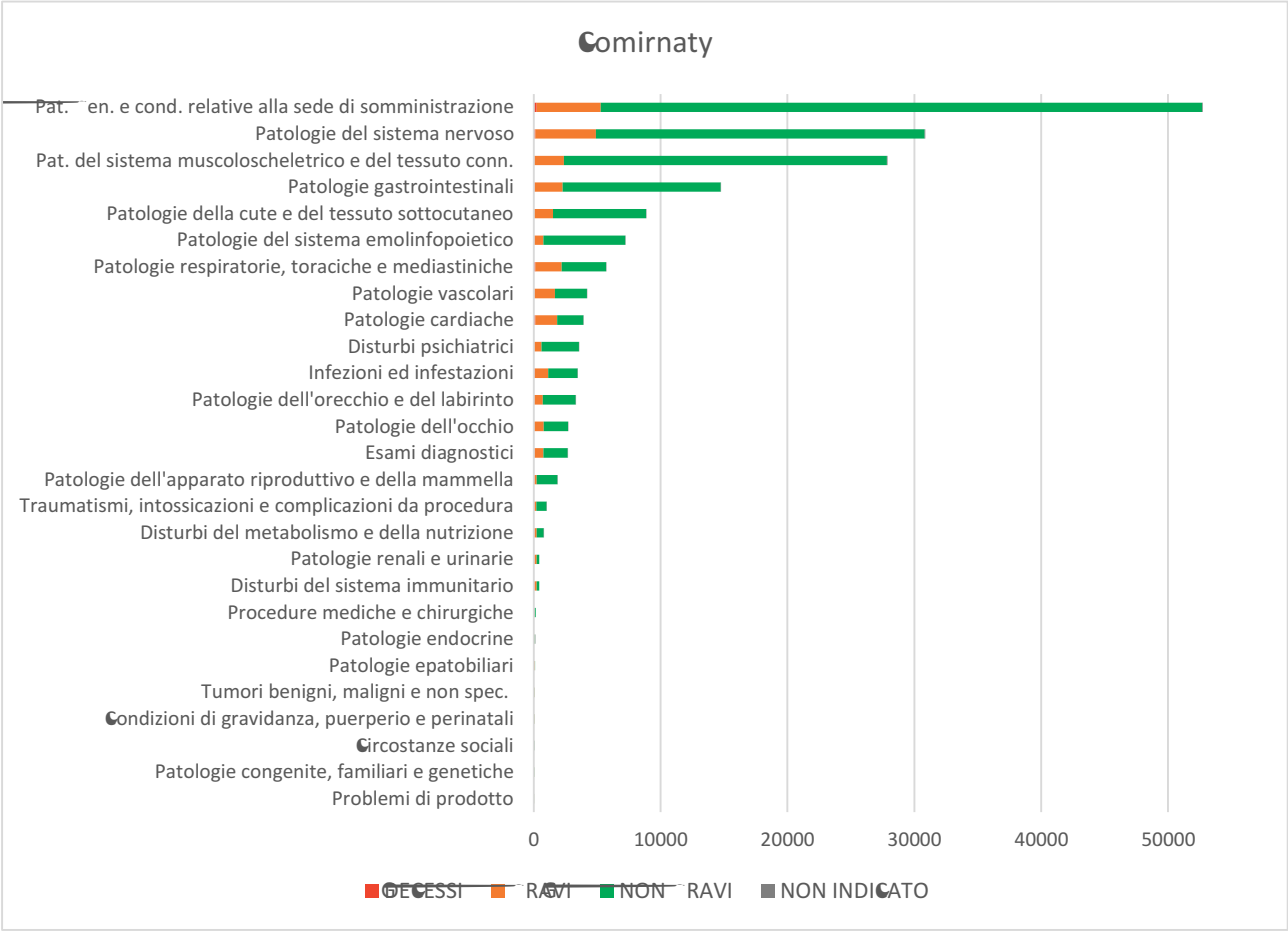
A cura dei componenti AIFA del Gruppo di Vaccinovigilanza

Le Figure 8, 9, 10 e 11 riportano in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato in base alla Classe Sistemico-Organica (SOC) per i quattro vaccini utilizzati, indipendentemente da dose e nesso di causalità. Poiché una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di 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 e infestazioni), sede (p. es.: patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche).

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

L'analisi della distribuzione per tipologia degli eventi avversi a seguito di vaccinazione con Comirnaty non ha mostrato sostanziali differenze rispetto ai precedenti Rapporti.
Le sospette reazioni avverse più frequentemente segnalate rientrano nelle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**, soprattutto reazioni nel sito di inoculazione, febbre e 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 dolore muscolare e articolare, e dalle **patologie gastrointestinali**, in genere nausea, vomito e diarrea.

Figura 8 - *i* *l*



Resta invariata la proporzione fra segnalazioni gravi (14,4% circa) e non gravi (85,4%). Nello 0,1% dei casi la gravità non è definita. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi è circa 15 casi ogni 100.000 dosi di vaccino Comirnaty somministrato. La distribuzione per tipologia degli eventi avversi gravi non si discosta significativamente da quella di tutti gli eventi.

E

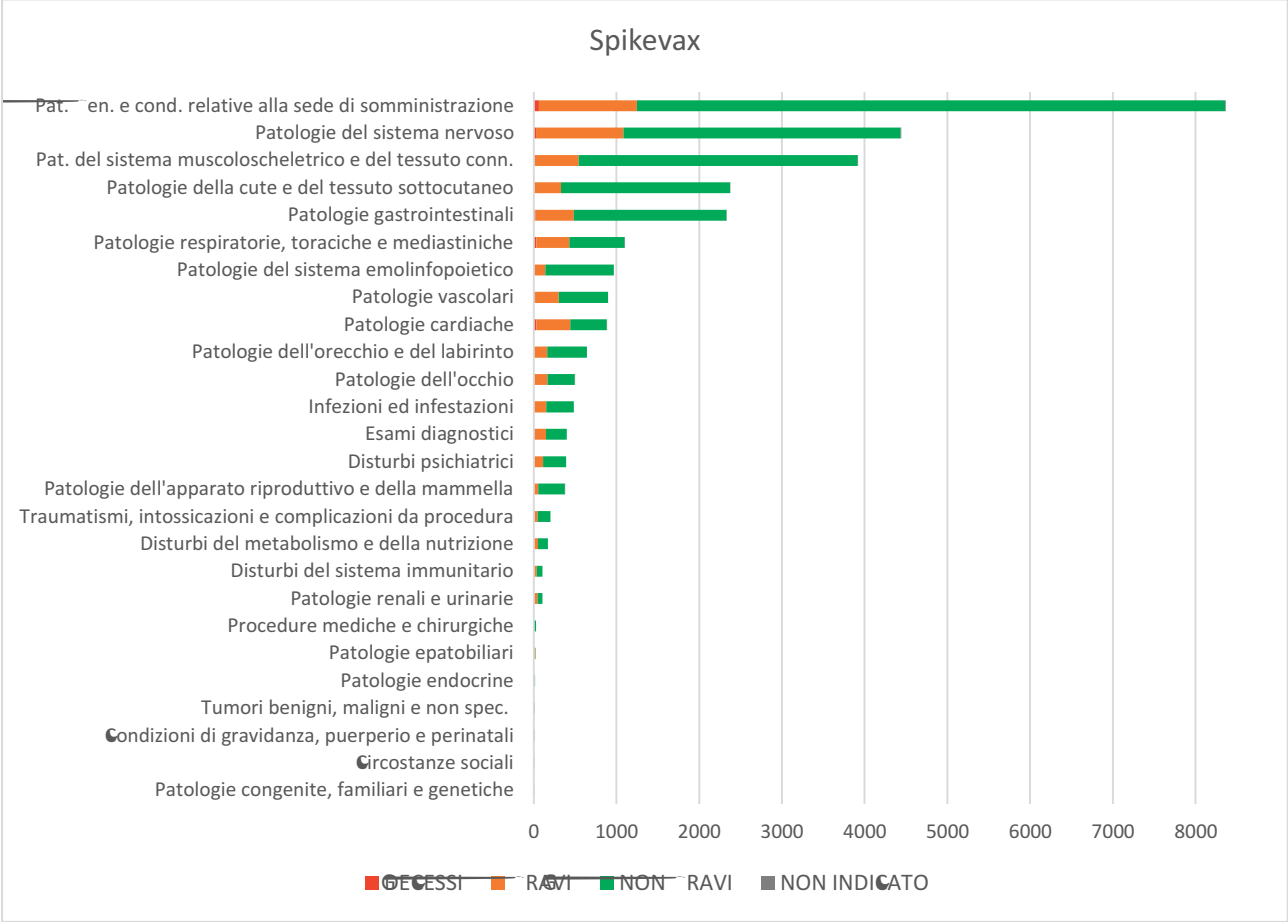
Il nesso di causalità è stato valutato in più dell'80% delle segnalazioni gravi. Circa 4,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione (5,6 ogni 100.000 prime dosi, 4,1 ogni 100.000 seconde dosi e 0,8 ogni 100.000 terze dosi). In base al criterio di gravità, il 70% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave - altra condizione clinicamente rilevante", il 23% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" e il 4% come "grave - pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 45% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 28%.

La cefalea, la febbre e l'iperpiressia rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati (rispettivamente 1,0 - 0,8 - 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty), seguiti da dolori, reazioni locali e astenia (rispettivamente 0,6 - 0,6 - 0,5 casi ogni 100.000 dosi). Più raramente si osservano casi di paralisi di Bell, pericardite e shock anafilattico, per i quali si rimanda ai focus specifici.

Vaccino Spikevax (ex-COVID-19 Vaccino Moderna)

La distribuzione per tipologia degli eventi avversi a seguito di vaccinazione con Spikevax è sovrapponibile a quella osservata nei precedenti Rapporti.

Figura 9 *i* *c*



La maggior parte dei sospetti eventi avversi segnalati sono relativi alle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**, soprattutto febbre, dolore in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti dalle **patologie del sistema nervoso**, per la maggior parte cefalea, dalle **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**, come dolore muscolare e dolore articolare, e dalle **patologie della cute e del tessuto sottocutaneo,** prevalentemente eritema, rossore e reazioni cutanee. Più raramente sono riportate le **patologie gastrointestinali**, come nausea, vomito e diarrea.

Le reazioni non gravi rappresentano circa l'80,6% del totale delle segnalazioni e quelle gravi il 19,3% (nello 0,1% dei casi la gravità non è definita), in linea con quanto osservato nel precedente Rapporto. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi è circa 12 casi ogni 100.000 dosi di vaccino Spikevax somministrato, con una distribuzione per tipologia degli eventi avversi gravi sovrapponibile a quella di tutti gli eventi.

E

Circa 3,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax sono gravi correlabili alla vaccinazione (5,5 ogni 100.000 prime dosi, 4,5 ogni 100.000 seconde dosi e 0,4 ogni 100.000 terze dosi). Il nesso di causalità è stato valutato in poco meno dell'80% delle segnalazioni gravi.
In base al criterio di gravità, il 61% di queste segnalazioni sono state inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 29,5% come "ospedalizzazione" e il 5,3% come "pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata nel 33% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 32%.
Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono la febbre, la cefalea intensa e l'iperpiressia (rispettivamente 0,9 - 0,8 - 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Più raramente sono riportati dolori, nausea e reazioni locali (0,6-0,6-0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate).
Fra le reazioni avverse di interesse, sono stati segnalati casi di miocardite/pericardite e casi di paralisi del facciale, per i quali si rimanda ai focus specifici.

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, considerata la riduzione delle dosi somministrate.

Figura 10 *i* *l*

Le sospette reazioni avverse più segnalate rientrano nella classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (soprattutto febbre, reazioni locali nel sito di inoculazione e stanchezza/astenia), seguite dalle **patologie del sistema nervoso,** (prevalentemente cefalea) e dalle **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** (per la maggior parte dolori muscoloscheletrici), spesso in associazione fra loro e con l'aumento della temperatura.
Circa l'80,2% delle segnalazioni al vaccino Vaxzevria è stata inserita come non grave e il 19,7% come grave (nello 0,1% dei casi la gravità non è definita), con una distribuzione per tipologia di evento che non si discosta significativamente da quella riportata nella Figura 10. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi è circa 38 casi ogni 100.000 dosi di vaccino Vaxzevria somministrato.

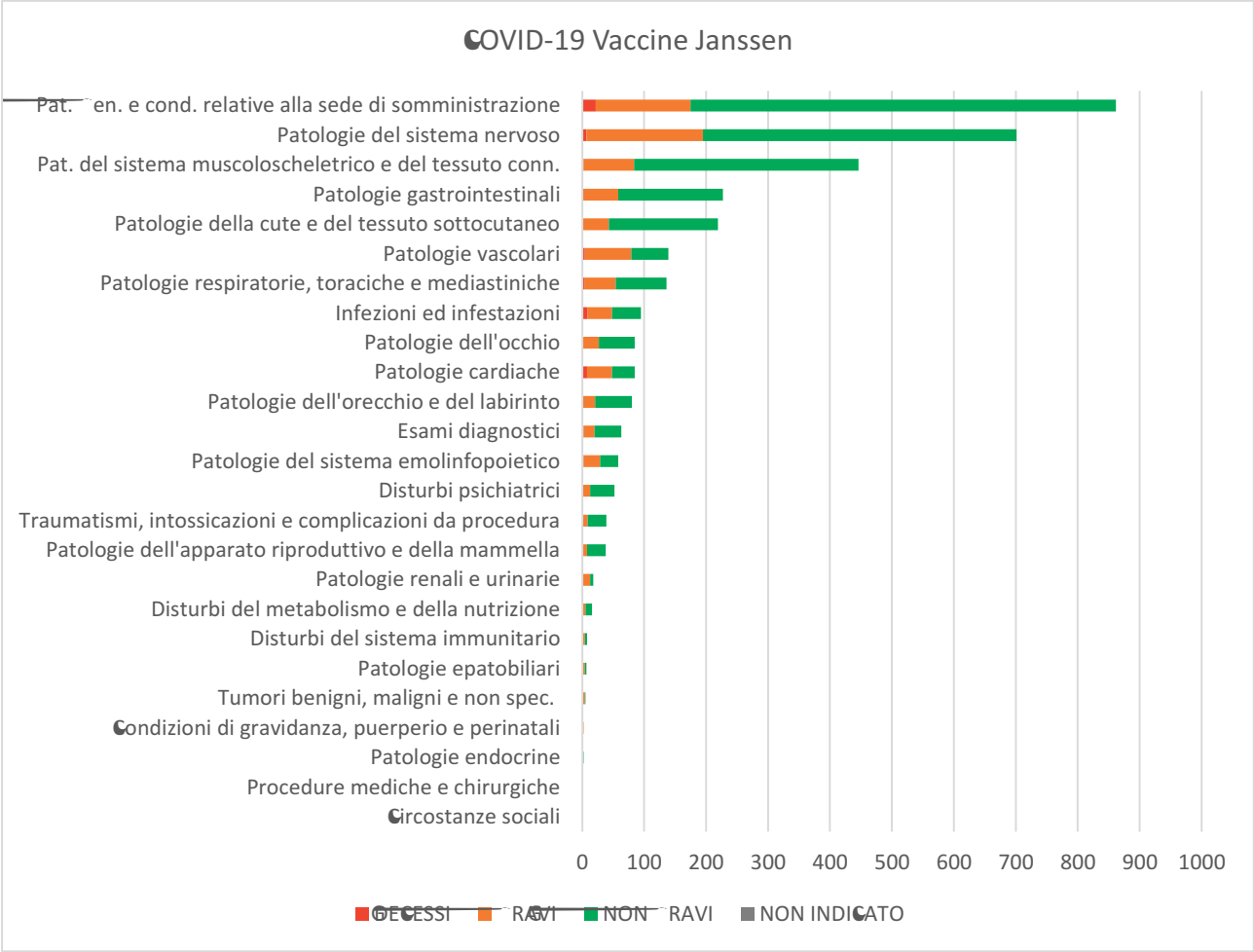
E

Sono state osservate circa 13 segnalazioni gravi correlabili ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria (22,7 ogni 100.000 prime dosi somministrate e 2,2 ogni 100.000 seconde dosi somministrate). Il nesso di causalità è stato valutato in poco meno del 90% delle segnalazioni gravi. Il 70% di queste segnalazioni sono classificate come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 20% come "ospedalizzazione" e il 5,7% come "pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata nel 44% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 30%.
Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione di circa 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguita dalla cefalea, con un tasso di segnalazione di quasi 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e febbre, con un tasso di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Relativamente frequenti sono nausea e vomito, con un tasso di circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguiti da reazioni locali, brividi, dolori articolari e muscolari (rispettivamente 3 2 - 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Più raramente, 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, sono state segnalati disturbi gastrointestinali, astenia, artralgia.
Alcuni eventi avversi continuano a essere molto rari, come la reazione anafilattica, le neuropatie acute e subacute (fra cui la ~~Sindrome di~~ uillain-Barré), le trombosi venose intracraniche o in sede atipica con piastrinopenia (VITT) e la trombocitopenia idiopatica, che sono oggetto di un focus specifico cui si rimanda per maggiori dettagli.

COVID-19 Vaccino Janssen

Considerata la limitata esposizione a questo vaccino nell'ultimo trimestre, la distribuzione per tipologia dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Janssen** è sovrapponibile ai precedenti Rapporti, con la maggior parte delle segnalazioni che rientrano nelle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**, come febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti 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 *C D-*



Il 73% delle segnalazioni al COVID-19 Vaccino Janssen è stata inserita come "non grave" e il 27% come "grave", senza sostanziali differenze nella distribuzione per tipologia di reazione. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi è circa 28 casi ogni 100.000 dosi di COVID-19 Vaccino Janssen somministrato.

E

Circa 6,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione, il 50% delle quali inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 37% come "ospedalizzazione" e il 6% come "pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 22% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 34%. Il nesso di causalità è stato valutato in poco meno del 70% delle segnalazioni gravi.

La numerosità delle segnalazioni gravi correlabili è tuttora molto bassa (n. 98 segnalazioni). Ciò premesso, le reazioni avverse gravi correlabili più frequentemente osservate sono febbre, disturbi gastrointestinali, cefalea e parestesie (circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate), seguite da nausea/vomito e dolori (meno di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Il numero di casi di trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave è molto esiguo e oggetto di un focus specifico all'interno del presente Rapporto.

ATTIVITÀ DI FARMACOVIGILANZA, REVISIONI PERIODICHE DI SICUREZZA E SEGNALI DI SICUREZZA DISCUSSI AL COMITATO PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI PER LA FARMACOVIGILANZA (PRAC)

A cura dei rappresentanti italiani al PRAC e dell'Ufficio Misure Gestione del Rischio

Nella fase di sviluppo di un farmaco, un numero limitato di soggetti viene coinvolto negli studi clinici, pertanto è essenziale che la sicurezza sia monitorata dopo la commercializzazione, quando il farmaco viene somministrato a una popolazione più ampia e in un contesto di reale pratica clinica. L'EMA e gli Stati membri hanno programmato scrupolosamente le attività di monitoraggio dei vaccini anti-COVID-19, dal momento che si prevedeva una somministrazione a un'ampia fascia di popolazione e in un breve arco temporale. Da qui è derivata la necessità di un monitoraggio proattivo e di una comunicazione efficace a medici e pazienti, in modo da poter informare tempestivamente sugli eventuali rischi e sulle relative precauzioni da adottare per gestirli e minimizzarli.

L'EMA e gli Stati membri hanno messo in atto e stanno tuttora portando avanti numerose attività di monitoraggio e controllo. In risposta alla pandemia da COVID-19, l'EMA ha anche istituito la *C 1* (COVID-ETF), che attinge alle migliori competenze del network europeo allo scopo di garantire una risposta rapida e coordinata. La ETF contribuisce alle attività regolatorie degli Stati membri e del PRAC (Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza), il Comitato dell'EMA responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza dei medicinali per uso umano.

Al momento dell'autorizzazione l'EMA ha indicato alle aziende titolari le modalità con cui predisporre e condurre le attività di monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. Oltre alle attività di farmacovigilanza richieste dalla normativa europea per tutti i farmaci, è stato predisposto un Core RMP[26] specifico per i vaccini, con attività ulteriori, che rappresenta una guida per la definizione dei piani di gestione del rischio (*R* - RMP) dei vaccini. Il RMP è un documento che spiega come l'azienda debba monitorare e valutare la sicurezza del vaccino una volta autorizzato e quali misure debba mettere in atto per caratterizzarne e ridurne i rischi. I RMP sono aggiornati man mano che nuove informazioni diventano disponibili. Il Core RMP per i vaccini anti-COVID-19 individua le informazioni di sicurezza da considerare nel documento, quali ad esempio i dati che potrebbero emergere dopo l'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in popolazioni speciali, come anziani, bambini o pazienti con comorbidità, gli eventi avversi di particolare interesse (AESI) e i metodi per rilevare e monitorare eventuali nuovi segnali di sicurezza. La linea guida, inoltre, stabilisce la necessità di predisporre relazioni mensili sintetiche di sicurezza, da parte dei titolari AIC, in aggiunta alle consuete relazioni periodiche, e di definire strumenti di tracciabilità che possano aiutare a registrare il soggetto che riceve il vaccino, il nome del vaccino e il relativo lotto. I RMP per i vaccini anti-COVID-19 individuano i rischi importanti identificati, i rischi importanti potenziali e le "*mi* ". I rischi importanti sono rischi che richiedono attività aggiuntive di farmacovigilanza per essere ulteriormente approfonditi o misure specifiche per essere minimizzati. I rischi importanti possono essere identificati o potenziali a seconda che sia nota

[26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf

o meno la loro correlazione con l'uso del medicinale. Le "*mi* ", invece, si riferiscono a informazioni di sicurezza che al momento sono limitate o non ancora disponibili. Tutti i rischi sono stati continuamente monitorati e aggiornati nel corso del 2021, in funzione delle informazioni di sicurezza resesi disponibili nel tempo. Infatti, mentre inizialmente non si era ritenuto necessario adottare misure di minimizzazione del rischio addizionali sulla base delle informazioni di sicurezza disponibili, nel corso del 2021 AIFA ha diffuso 9 Note Informative Importanti (NII) concordate con EMA a seguito della valutazione delle reazioni avverse verificatesi durante l'estesa campagna vaccinale. Tali NII sono relative al rischio di trombocitopenia/disturbi della coagulazione e alla sindrome da perdita capillare per Vaxzevria e per il vaccino Janssen e al rischio di miocardite e pericardite per i vaccini a mRNA. Inoltre, interventi di salute pubblica su larga scala, come le vaccinazioni di massa, possono determinare modifiche a percorsi standard e, di conseguenza, potenzialmente introdurre rischi di errori terapeutici relativi a ricostituzione e somministrazione, schema vaccinale e condizioni di conservazione. Per tali ragioni, è stata approvata l'implementazione di una "*T* ", ovvero una scheda di vaccinazione finalizzata a garantire la tracciabilità del numero di lotto di vaccino somministrato ai singoli individui; per Comirnaty, inoltre, considerate le peculiari condizioni di conservazione, manipolazione e preparazione del prodotto, è stato predisposto uno specifico materiale informativo. Per tutti i vaccini anti-COVID-19 sono stati previsti nei RMP dei questionari di follow-up (FUQ), finalizzati a ottenere informazioni cliniche strutturate su specifiche reazioni avverse che possono verificarsi a seguito di vaccinazione, allo scopo di caratterizzarne meglio la natura e identificare, se possibile, fattori di rischio predisponenti, vale a dire che aumentano la vulnerabilità a sviluppare la reazione avversa. Tali FUQ, riportati di seguito, sono stati concordati da AIFA a livello EMA e autorizzati nella loro versione italiana:

Per tutti i vaccini:

- Questionario per l'anafilassi;
- Questionario per insuccesso del vaccino – malattia respiratoria potenziata associata al vaccino (VAED/VAERD).

In aggiunta, per Vaxzevria (AstraZeneca) e per il vaccino Janssen:

- Questionario per la Sindrome trombotica associata a trombocitopenia (inclusa la trombosi con sindrome trombocitopenica TTS)/Eventi embolici e trombotici (Trombosi)/Trombocitopenia.

E, per Vaxzevria (AstraZeneca):

- Questionario per condizioni neurologiche immuno-mediate.

Nei RMP, infine, sono dettagliate le attività di farmacovigilanza aggiuntive, ovvero gli studi post-autorizzativi che le Aziende devono mettere in atto, e che possono essere studi non clinici, studi clinici o studi non interventistici (osservazionali) mirati a ottenere maggiori dati di sicurezza (PASS). Alcuni di questi studi sono stati imposti come obblighi specifici per l'AIC. In generale, i PASS richiesti per i vaccini anti-COVID-19 hanno come obiettivi la valutazione dei:

- Dati di "*R* " su sicurezza, efficacia e immunogenicità;
- Dati di sicurezza nei pazienti pediatrici;

- Dati di sicurezza nell'uso in gravidanza e allattamento;
- Dati di sicurezza e di immunogenicità in soggetti immunocompromessi e in soggetti fragili, ovvero con condizioni cliniche non stabili o con comorbidità quali broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), diabete, malattie neurologiche croniche, disturbi cardiovascolari.

Inoltre, per i vaccini a mRNA, sono in corso anche studi aventi come obiettivo la caratterizzazione dei rischi di miocardite e pericardite e, per i vaccini a vettore virale, del rischio trombosi con sindrome trombocitopenica ed eventi embolici e trombotici.
Tutti i RMP dei vaccini anti-COVID-19 sono resi disponibili integralmente sul sito EMA come misura eccezionale messa in atto dall'Agenzia europea per garantire la massima trasparenza delle attività sui medicinali per il trattamento e la prevenzione del COVID-19.
Come per tutti i nuovi medicinali, alle aziende è richiesto di presentare i dati di sicurezza tramite i Rapporti periodici di Sicurezza (PSURs), inizialmente con frequenza semestrale e successivamente con frequenza decrescente, con il consolidarsi delle conoscenze sul profilo di sicurezza. Oltre a tali report, le attività di monitoraggio per i vaccini anti-COVID-19 prevedono la presentazione da parte delle aziende di rapporti mensili sulla sicurezza (MSSRs, monthly safety reports) per almeno 6 mesi dopo l'autorizzazione, valutati dal PRAC.
I dati continuamente analizzati dalle Autorità Regolatorie e dalle aziende titolari delle autorizzazioni di medicinali e vaccini provengono da diverse fonti, tra cui i casi di sospette reazioni avverse, segnalati da operatori sanitari e cittadini, i casi derivanti dagli studi interventistici e osservazionali e la letteratura scientifica pubblicata. Il database europeo delle segnalazioni di sospette reazioni avverse Eudravigilance viene regolarmente monitorato dall'EMA, con una frequenza anche di 2 giorni nel caso di effetti avversi di particolare interesse (AESI). Nel caso in cui, dalle attività di monitoraggio, emergano delle informazioni che suggeriscono una nuova potenziale relazione causale tra l'uso del vaccino e un evento avverso, oppure un aspetto nuovo su un'associazione già conosciuta, e per le quali si reputa necessario un approfondimento, viene sollevato un segnale di farmacovigilanza.
L'EMA ha inoltre messo a punto un'infrastruttura per supportare il monitoraggio post-marketing dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci e dei vaccini anti-COVID-19. L'Agenzia ha finanziato dei progetti di ricerca per indagare aspetti di particolare interesse, tra i quali il progetto CONSIN[27] (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In preGNancy), relativo allo studio dell'impatto del COVID-19 e dei trattamenti per il COVID-19 in gravidanza, e il progetto ACCESS (vACcine Covid-19 monitoring readinESS)[28], entrambi coordinati dall'Università di Utrecht e dall'University Medical Center di Utrecht.
Infine, va sottolineato che l'EMA collabora strettamente anche con le altre Autorità Regolatorie internazionali, al fine di garantire lo scambio di informazioni nel modo più tempestivo possibile.
La sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 è costantemente monitorata e gli aggiornamenti sulla sicurezza sono regolarmente pubblicati.

[27] https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=39439
[28] https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-commissions-independent-research-prepare-real-world-monitoring-covid-19-vaccines

A livello europeo, nel periodo dal 27/12/2020 al 26/12/2021 sono stati valutati 21 segnali di farmacovigilanza, riportati nelle Tabelle 8 e 9. Dalla valutazione e dagli ulteriori approfondimenti condotti, il PRAC ha ritenuto che vi fosse evidenza sufficiente per supporre l'esistenza di un plausibile nesso di causalità con la somministrazione del vaccino, per cui ha raccomandato di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo per i segnali presentati nella Tabella 8.

Tabella 8 *- S*

COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	Vaccino JANSSEN
Eritema multiforme	Eritema multiforme	Eventi tromboembolici	Eventi tromboembolici
Miocardite e pericardite	Miocardite e pericardite	Sindrome da perdita capillare	
Gonfiore del viso in soggetti sottoposti a iniezioni a base di filler dermici	Sindrome da perdita capillare* *ancora in valutazione	Trombocitopenia immune	
		Reazioni anafilattiche	

Per altri segnali riportati nella Tabella 9, invece, la valutazione clinica dei dati non ha permesso di concludere a favore di una relazione causale con il vaccino, per la presenza di probabili cause alternative o di informazioni insufficienti.

Tabella 9 *- S*

COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	Vaccino JANSSEN
Epatite autoimmune	Epatite autoimmune	Neuroretinopatia maculare acuta	Sindrome infiammatoria multisistemica
Glomerulonefrite e sindrome nefrosica	Glomerulonefrite e sindrome nefrosica	Sindrome infiammatoria multisistemica	
Trombocitopenia immune	Sindrome infiammatoria multisistemica		
Sindrome infiammatoria multisistemica			

Si riportano di seguito alcuni dei segnali di particolare rilevanza clinica:

Mi – –

La valutazione dei dati disponibili, che includevano due ampi studi epidemiologici europei - uno condotto utilizzando i dati del sistema sanitario nazionale francese (Epi-phare), l'altro basato sui dati del registro Nordic) - ha evidenziato un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite dopo somministrazione, con sintomi (dolore toracico acuto e persistente, respiro affannoso o palpitazioni) che si presentano generalmente entro pochi giorni dalla vaccinazione (nella maggior parte dei casi entro 14 giorni), più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. I dati disponibili suggeriscono che il decorso non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale.
Il rischio di miocardite in seguito alla terza dose non è ancora stato caratterizzato ed è oggetto di continua osservazione. Maggiori dettagli sono forniti nel focus dedicato.

S –

A seguito della valutazione di casi isolati, alcuni con pregressi episodi, di sindrome da perdita capillare (caratterizzata da episodi acuti di edema, che colpisce principalmente gli arti, ipotensione, emoconcentrazione e ipoalbuminemia), il PRAC ha concluso che le persone che hanno precedentemente avuto la sindrome da perdita capillare non devono essere vaccinate con il vaccino Vaxzevria. Il Comitato ha, inoltre, richiesto di includere la sindrome da perdita capillare come nuovo effetto indesiderato del vaccino, insieme a un'avvertenza per sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti su questo rischio. A seguito di casi osservati anche con il vaccino COVID-19 Janssen, il PRAC ha successivamente esteso queste raccomandazioni a tale vaccino.

E – –

Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, è stata osservata molto raramente dopo la vaccinazione con i vaccini a vettore adenovirale, nella maggior parte dei casi nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione. Tale manifestazione includeva casi gravi che si presentano come trombosi venosa, anche in siti di insorgenza insoliti, come la trombosi cerebrale dei seni venosi, e la trombosi venosa splancnica, nonché la trombosi arteriosa in concomitanza con la trombocitopenia. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Agli operatori sanitari è stato raccomandato di prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia e di consultare le linee guida applicabili e/o rivolgersi a specialisti (ad es. ematologi) per una gestione clinica specializzata. Maggiori dettagli sono forniti nel focus dedicato.

LA TERZA DOSE VACCINALE

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Puglia, Calabria e Lombardia

Il 13 agosto 2021, l'agenzia statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato la somministrazione di una dose aggiuntiva di vaccino anti-COVID-19 per alcuni sottogruppi di popolazione, con particolare riferimento ai trapiantati d'organo o persone con un livello equivalente di immunocompromissione. Nello stesso periodo, il Center for Disease Control and Prevention di Atlanta (CDC) ha raccomandato la somministrazione di una dose aggiuntiva di vaccino anti-SARS-COV-2 a mRNA alle persone con immunodepressione da moderata a grave dopo un intervallo di almeno 28 giorni dal completamento del ciclo primario.

In Europa, invece, un rapporto tecnico dell'European Center for Disease Control (ECDC) del 2 settembre 2021 ha sottolineato la necessità di prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino anti-SARS-COV-2 per persone con un sistema immunitario gravemente indebolito, senza l'urgenza di offrire dosi di richiamo in individui già completamente vaccinati e non appartenenti a gruppi a rischio[29].

Le autorità sanitarie di Israele sono state le prime al mondo a prevedere l'offerta della dose di richiamo anti-SARS-COV-2 alle persone di età superiore ai 60 anni (a condizione che fossero trascorsi più di cinque mesi dalla somministrazione della seconda dose), con l'obiettivo di contenere la diffusione della variante Delta.

Il 9 settembre 2021, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA (CTS) si è espressa sulla somministrazione delle dosi aggiuntive di vaccini anti-SARS-COV-2. In particolare, la CTS[30] ha ritenuto appropriato, in attesa dell'autorizzazione di EMA, rendere disponibili i vaccini Comirnaty e Spikevax:

- come dose addizionale di vaccino COVID-19, dopo almeno 28 giorni dall'ultima somministrazione, a completamento del ciclo vaccinale nei soggetti adulti e adolescenti di età ≥12 anni (vaccino Comirnaty) o ≥18 anni (vaccino Spikevax) in condizione di **immunosoppressione clinicamente rilevante (includendo in questa categoria i pazienti trapiantati di organo solido o con livello di immunocompromissione assimilabile)**;
- come dose booster, per **mantenere un'efficace risposta immune al vaccino** dopo il completamento del ciclo vaccinale, a distanza di almeno 6 mesi dall'ultima somministrazione, nei grandi anziani (>80 anni) e nei soggetti ricoverati nelle RSA e negli operatori sanitari, a seconda del livello di esposizione all'infezione e del rischio individuale di sviluppare forme gravi di COVID-19.

In conformità alle raccomandazioni della CTS, il Ministero della Salute (Circolare del 14/09/2021[31]) ha fornito indicazioni in merito alla somministrazione di dosi addizionali al ciclo vaccinale primario, distinguendo dose "addizionale" (come parte di un ciclo vaccinale primario) e dose "booster" (come richiamo dopo un ciclo vaccinale primario).

[29] EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19

[30] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Parere_CTS_09.09.2021.pdf

[31] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82776&parte=1%20&serie=null

La Circolare Ministeriale, nello specifico, ha dettagliato i sottogruppi di popolazione ai quali offrire prioritariamente la terza dose di vaccino, come completamento del ciclo primario di vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Per agevolare l'identificazione dei soggetti per i quali risultava indicata la somministrazione della dose addizionale, il 22 settembre 2021 l'AIFA ha rilasciato una lista comprendente i più importanti farmaci ad attività immunosoppressiva, la cui assunzione, contemporaneamente o nei sei mesi precedenti la somministrazione delle dosi precedenti di vaccino, poteva aver ridotto la risposta anticorpale. Parallelamente il Ministero della Salute ha previsto la possibilità di completamento del ciclo base anche nelle persone che avessero inizialmente eseguito una sola dose con in anamnesi diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (entro 12 mesi precedenti dalla dose ricevuta) e nelle persone che avessero avuto diagnosi di infezione ravvicinata (entro 14 giorni) rispetto alla prima dose ricevuta. Laddove i vaccini utilizzati per la prima dose non fossero più disponibili (con riferimento specifico ai vaccini a vettore virale non replicante), per il completamento del ciclo primario è stato autorizzato il vaccino a mRNA Comirnaty di BioNTech/Pfizer. Tuttavia, con la Circolare del Ministero della Salute del 29 ottobre 2021[32] è stata precisata la possibilità di utilizzare anche il vaccino Spikevax di Moderna come richiamo di un ciclo vaccinale primario, dopo almeno sei mesi dal completamento del ciclo vaccinale primario, indipendentemente dal vaccino precedentemente utilizzato, a un dosaggio corrispondente a metà dose rispetto a quella utilizzata per il ciclo primario.
Sulle base delle evidenze che confermavano l'efficacia della terza dose nel potenziare la risposta immunitaria, anche per coloro che avessero precedentemente eseguito ciclo vaccinale monodose completo con vaccino Janssen, il 3 novembre la CTS dell'AIFA ha dato indicazione a eseguire una dose di richiamo eterologa con vaccino a mRNA, a partire da 6 mesi dalla monodose Janssen[33].

E a

Il 21 ottobre 2021 sono stati pubblicati da Pfizer-BioNTech i primi risultati di uno studio randomizzato e controllato sul profilo di sicurezza ed efficacia della terza dose del vaccino anti SARS-CoV-2; lo studio prende in considerazione un periodo in cui la variante Delta era il ceppo prevalente. In un campione di 10.000 soggetti, lo studio ha evidenziato un'efficacia del vaccino pari al 95,6% nella prevenzione della malattia. In particolare, la dose di richiamo ha ripristinato un livello di anticorpi neutralizzanti sovrapponibile a quello raggiunto dopo la seconda dose. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati (con un rapporto 1:1) in due gruppi: a un gruppo è stata somministrata la dose di vaccino (stesso dosaggio delle precedenti somministrazioni) e all'altro gruppo un placebo. L'indicatore per misurare l'efficacia della vaccinazione è stato individuato nella comparsa di malattia COVID-19 a partire dal settimo giorno successivo alla somministrazione, con un follow-up mediano di 2,5 mesi. Durante il periodo dello studio, ci sono stati 5 casi di COVID-19 nel gruppo di soggetti che ha ricevuto la dose di vaccino e 109 casi nel gruppo placebo. L'efficacia della terza dose è risultata indipendente da età, sesso, razza, etnia o condizioni comorbidità. Inoltre, il profilo degli eventi avversi era in genere coerente con i precedenti dati di sicurezza clinica del

[32] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83574&parte=1%20&serie=null
[33] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Comunicato_AIFA_670.pdf

vaccino, senza che emergessero particolari preoccupazioni per la sicurezza [34]. Uno studio americano su 780.225 veterani ha indagato l'efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2 nella protezione dall'infezione e dalla morte per malattia COVID-19. Il dato è stato particolarmente rilevante per i vaccinati con il vaccino monodose Janssen (VE-I del 13,1%): la diffusione della variante Delta sembra aver contribuito alla riduzione dell'efficacia[35]. Uno studio pubblicato su The Lancet a ottobre 2021, condotto in Israele, ha dimostrato che la terza dose di vaccino a mRNA Comirnaty è efficace nel proteggere gli individui dagli esiti gravi correlati a COVID-19 rispetto a persone che avevano ricevuto solo due dosi di vaccino almeno 5 mesi prima. In questo studio è stata considerata una coorte di 728.321 individui che hanno ricevuto una terza dose di vaccino tra il 30 luglio 2020 e il 23 settembre 2021, a distanza di almeno 5 mesi dalla seconda dose, con un gruppo di controllo con caratteristiche socio-demografiche e cliniche simili, costituito da soggetti che non avevano ricevuto la terza dose. Utilizzando come indicatori il ricovero in ospedale legato al COVID-19, la malattia grave e la morte legata al COVID-19, è stato stimato che l'efficacia del vaccino, valutata almeno 7 giorni dopo la somministrazione della terza dose, rispetto a chi ne aveva ricevute solo due, era pari al 93% per il ricovero in ospedale (231 eventi per due dosi vs 29 eventi per tre dosi; 95% CI 88-97), 92% per la malattia grave (157 vs 17 eventi; 95% CI 82-97) e 81% per la morte legata al COVID-19 (44 vs 7 eventi; 95% CI 59-97)[36].

V

Un numero crescente di studi clinici ha valutato l'utilizzo di 2 diversi vaccini COVID-19 per i cicli di vaccinazione primaria (vaccinazione primaria eterologa) o per dosi di richiamo 3-6 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primaria (richiamo eterologo): questi studi suggeriscono che la combinazione di vaccini vettoriali virali e vaccini mRNA produce buoni livelli di anticorpi contro il virus COVID-19 (SARS-CoV-2) e una risposta dei linfociti T più elevata rispetto all'utilizzo dello stesso vaccino (vaccinazione omologa)[37].

C

Un altro aspetto che favorisce l'accessibilità alla vaccinazione e ottimizza le risorse disponibili dedicate alla campagna vaccinale è la possibilità di co-somministrare la terza dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 con altri vaccini. Nonostante fossero disponibili pochi dati sulla co-somministrazione del vaccino COVID-19 con altri vaccini, le prime evidenze non indicavano un aumento degli eventi avversi in caso di co-somministrazione; pertanto, nell'ottobre 2021, sia il WHO sia l'FDA hanno pubblicato raccomandazioni relative alla co-somministrazione di un vaccino inattivato contro l'influenza stagionale e qualsiasi dose di un vaccino COVID-19[38, 39]. I programmi di vaccinazione anti-COVID-19 e l'influenza stagionale sono infatti stati attuati in parallelo in molti Paesi e la

[34] Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. *E mR o* . Lancet. 2021; 398 (10316): 2093-2100.

[35] Cohn BA et al. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science. 2022; 375 (6578): 331-336.

[36] Meng H et al. Booster vaccination strategy: Necessity, immunization objectives, immunization strategy, and safety. J Med Virol. 2022;10.1002/jmv.27590.

[37] Bonelli M et al. Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022, Jan 13.

[38] https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoVvaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines

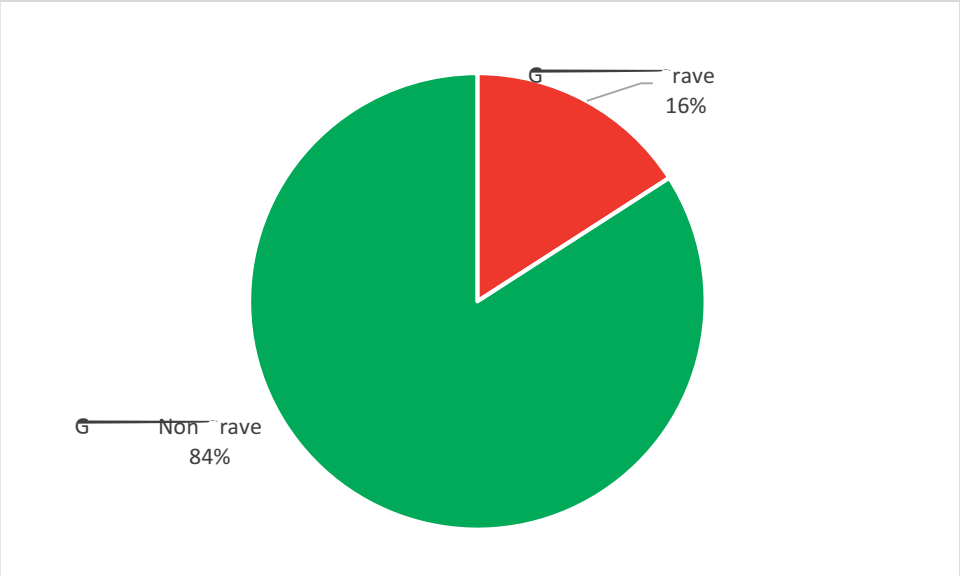
[39] Grohskopf LA et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2021; 70 (5): 1-28.

somministrazione di entrambi i vaccini durante la stessa seduta ha costituito, nei Paesi che hanno adottato la co-somministrazione, un punto di forza nell'attuazione di entrambe le campagne vaccinali. In Italia, il Ministero della Salute ha autorizzato la co-somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2 con i vaccini antinfluenzali. In particolare, nel documento del 02/10/2021 si afferma che è possibile la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo) di un vaccino anti-SARS-CoV-2 e di un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l'eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali è opportuno considerare valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti-SARS-CoV-2.

Analisi dei dati della RNF

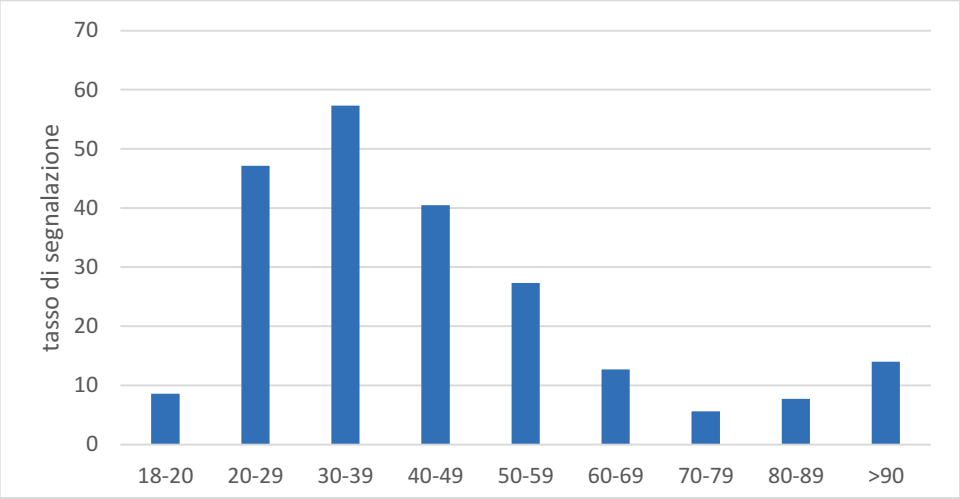
I dati relativi alla sicurezza dei vaccini anti-SARS-CoV-2, con specifico riferimento alle dosi addizionali e di richiamo, sono ancora scarsi. Tuttavia, i pochi studi presenti in letteratura mostrano che gli eventi avversi dopo la somministrazione della terza dose del vaccino mRNA COVID-19 sono simili a quelli evidenziati dopo le altre due dosi.
Al 26 dicembre 2021, sono state inserite in RNF 3.510 segnalazioni di evento avverso successivo a terza dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 a fronte di 16.198.231 terze dosi somministrate. Il tasso di segnalazione è quindi di 21,7 segnalazioni ogni 100.000 terze dosi somministrate in Italia.
Di tutte le segnalazioni, 2.303 (65,6%) riguardano Comirnaty (tasso di segnalazione 25,6 ogni 100.000 terze dosi), mentre 1.207 (34,4%) riguardano Spikevax (tasso di segnalazione 16,8 ogni 100.000 terze dosi).
L'84,1% (2.951) delle segnalazioni inserite al 26/12/2021 relativamente a terze dosi è riferita a eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 18,2/100.000 dosi somministrate, e il 15,9% (558) a eventi avversi gravi, con un tasso di 3,4 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate (Figura 12).

Figura 12 *- Di*



Il 70,9% delle segnalazioni riguarda le donne (2487 segnalazioni) e il 28,5% gli uomini (1.002 segnalazioni), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata (il sesso non è riportato nello 0,6% delle segnalazioni). Tale andamento è osservabile anche negli altri Paesi europei.
L'età media delle persone che hanno riportato un evento avverso dopo la somministrazione della terza dose è pari a 50,7 anni (età mediana di 50 anni) (Figura 13).

Figura 13 *- Di e fascia d'età*



li eventi avversi più frequentemente segnalati sono riportati in Tabella 10.

Tabella 10 *- Di*

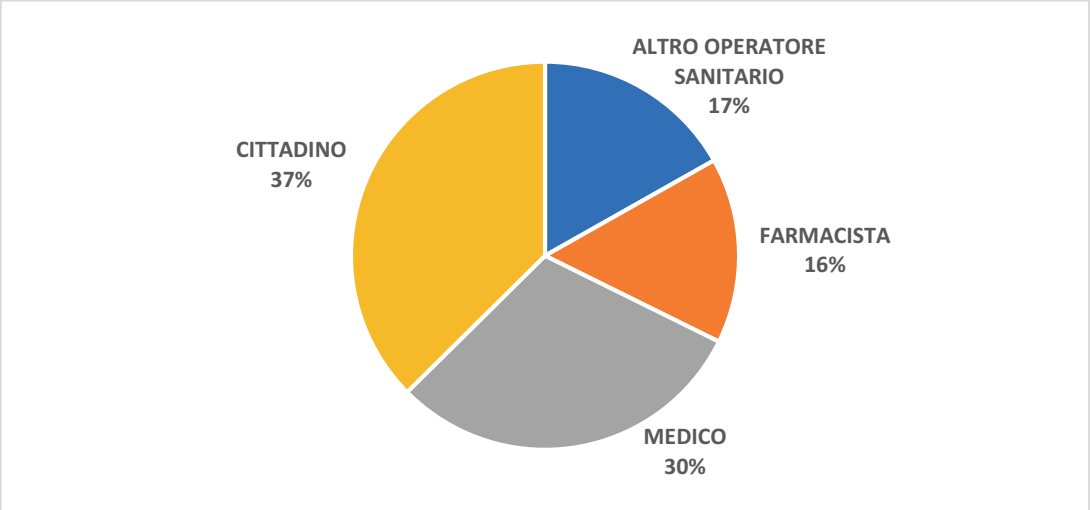
Sintomo	N. AEFI	Tasso di segnalazione
Febbre	1173	7,24
Cefalea	706	4,36
Dolore in sede di iniezione	605	3,73
Dolore muscolare	586	3,62
Astenia	448	2,77
Linfoadenopatia	331	2,04
Nausea	324	2,00
Brividi	289	1,78

Di tutte le segnalazioni, 150 erano legate a una co-somministrazione con vaccino antinfluenzale. In un caso, oltre al vaccino antinfluenzale, era stata co-somministrata anche una dose di vaccino anti-Herpes Zoster. La maggior parte delle reazioni avverse conseguenti alla co-somministrazione dei due vaccini sono classificate come non gravi (122 – 81,3%).
La distribuzione degli eventi avversi per gravità e per tipologia di evento riportato è sovrapponibile fra i due vaccini anti-COVID-19 utilizzati.

Di

La Figura 14 riporta la distribuzione delle segnalazioni di AEFI dopo dose aggiuntiva/booster di vaccino anti-SARS-COV-2 per tipologia di segnalatore. Circa il 63% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 37% da paziente/cittadino. L'87,5% di queste segnalazioni è di tipo spontaneo.

***Figura 14** - Di o*



Di

La Tabella 11 riporta, in ordine di frequenza, le tipologie di evento segnalato in base alla Classe Sistemico-Organica (SOC) per tutte le segnalazioni relative alla terza dose, indipendentemente dal vaccino usato e dal nesso di causalità. Poiché una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni. La sintomatologia segnalata è in linea con i dati disponibili anche a livello internazionale.

***Tabella 11** Di o*

Classe Sistemico-organica (SOC)	N. segnalazioni	% sul totale delle segnalazioni
Patologie generali	2176	61,99%
Patologie relative alla sede di somministrazione	1491	42,48%
Patologie gastrointestinali	497	14,16%
Patologie del sistema nervoso e degli organi di senso	428	12,19%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	409	11,65%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	320	9,12%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	163	4,64%
Patologie cardiovascolari	111	3,16%

LA VACCINAZIONE ETEROLOGA

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Piemonte e Val D'Aosta

Per vaccinazione primaria eterologa si intende l'utilizzo, per la prima o per la seconda dose di un ciclo primario, di due diversi vaccini anti-COVID-19, mentre il potenziamento eterologo è la somministrazione di una terza dose di un diverso vaccino COVID-19 come richiamo da 3 a 6 mesi dopo un ciclo di vaccinazione primaria. ECDC ed EMA in collaborazione con gli esperti del gruppo EMA COVID-ETF hanno pubblicato una raccomandazione[40] su vaccinazione eterologa (mix and match) per il ciclo primario e richiamo contro COVID-19. Evidenze di studi sulla vaccinazione eterologa suggeriscono che la combinazione di vaccini vettoriali virali e vaccini mRNA produce buoni livelli di anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 e una risposta dei linfociti T più elevata rispetto all'utilizzo dello stesso vaccino (vaccinazione omologa), sia in regime primario che di richiamo a fronte di una buona tollerabilità. In alcuni studi[41] è stata riportata una maggiore reattogenicità (dolore, febbre, mal di testa, stanchezza) in seguito a vaccinazione eterologa ma i dati non sono sufficienti per trarre conclusioni.

Al 26 dicembre 2021 erano presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 730 segnalazioni riferibili a uno schema di vaccinazione eterologo, estratte dalla RNF mediante un lavoro di analisi articolato in due fasi: la prima finalizzata a individuare le segnalazioni contenenti termini suggestivi di una vaccinazione eterologa (es. eterologa, 648[42], riferimenti a un vaccino diverso da quello menzionato quale sospetto), la seconda volta a convalidare l'esito della ricerca sistematica mediante valutazione delle singole segnalazioni.

Delle 730 segnalazioni totali, 435 sono riferibili alla somministrazione di un vaccino a mRNA (Comirnaty o Spikevax) a seguito di una prima dose del vaccino a vettore adenovirale Vaxzevria, 17 sono associate a una dose di richiamo con vaccino a mRNA dopo dose unica del vaccino Janssen e 278 sono relative alla somministrazione di due diversi vaccini a mRNA, con riferimento alla seconda dose e, soprattutto, alla dose di richiamo. Complessivamente, le segnalazioni connotate come gravi sono 130, il 17,8% del totale; in tre casi (0,4%) relative a eventi con esito decesso. Quanto alle altre segnalazioni classificate come gravi, in 8 casi (1,1% del totale) era riportato come criterio di gravità "pericolo di vita", in 12 casi (1,6%) era riportata un'invalidità grave o permanente e in 39 casi (5,3%) l' ospedalizzazione. Per la maggior parte delle segnalazioni gravi, 68 corrispondenti al 52%, la gravità è dipesa da altre condizioni clinicamente rilevanti. Dalla valutazione delle singole segnalazioni è emerso che i tre casi di decesso sono stati segnalati a seguito della terza dose nel contesto di uno schema di vaccinazione mRNA - mRNA. In due casi il segnalatore era un medico, in un caso un infermiere. In tutti e tre i casi l'evento con esito decesso si è manifestato entro cinque giorni dalla vaccinazione. Quanto alla storia clinica dei soggetti, le due segnalazioni meglio documentate si riferiscono a soggetti di 79 e 56 anni con patologie multiple, in parte descritte dal segnalatore, in parte desunte dalle terapie, che costituiscono fattore di rischio noto per gli eventi cardiovascolari registrati. Nel terzo caso la scheda di segnalazione non contiene informazioni utili alla valutazione.

[40] https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19

[41] R. Shaw, Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data, Lancet. 2021,(10289): 2043–2046.

[42] Uso autorizzato in base alla legge 648/96 https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2021/06/15/141/sg/pdf

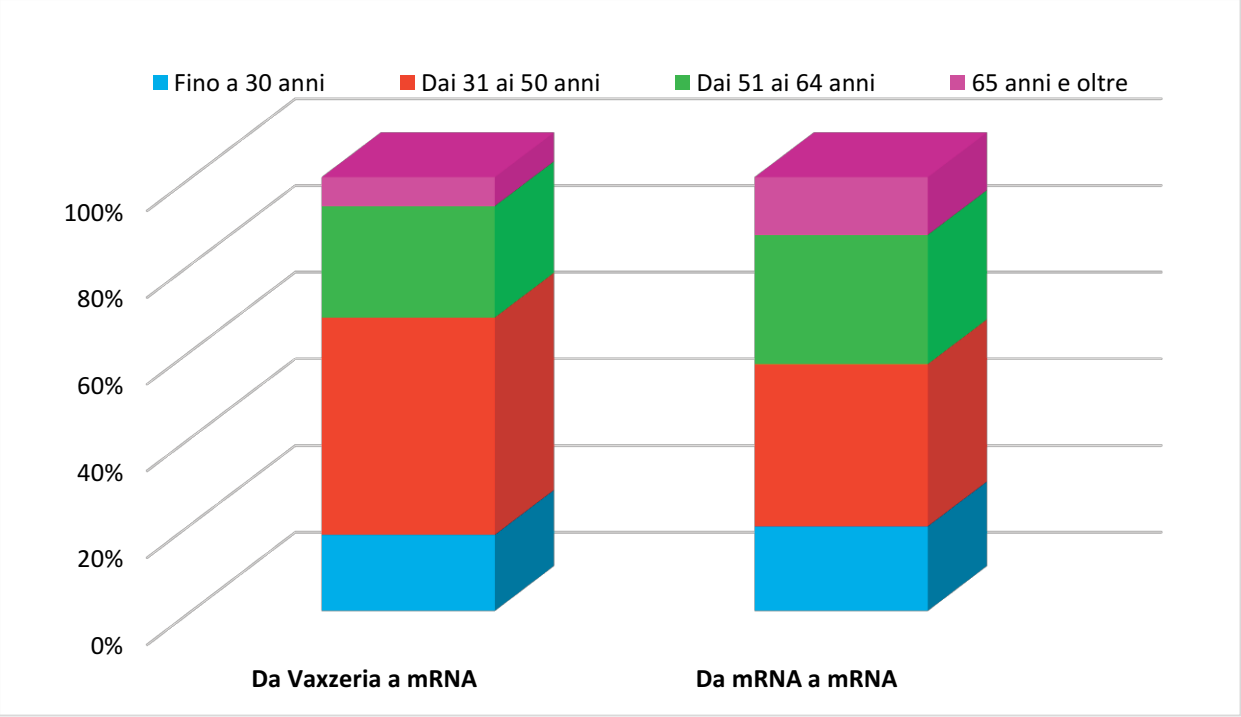
Come evidenziato nella Tabella 12, la frequenza relativa di reazioni gravi è maggiore per lo schema vaccinale costituito dalla somministrazione di un vaccino a mRNA dopo una dose di Vaxzevria. È possibile che tale differenza sia dovuta, oltre che a una maggiore reattogenicità di tale schema misto, a un fenomeno di selezione a monte della dose di richiamo (cui è essenzialmente riferibile lo schema eterologo a mRNA) derivante dall'esclusione di soggetti che abbiano manifestato una sospetta ADR grave a seguito della seconda dose.

Tabella 12 *a i*

Schema eterologa	Grave	Non grave	Maschio	Femmina
Da Vaxzevria a mRNA	20,5%	79,5%	32,4%	67,6%
Da mRNA a mRNA	14,4%	85,6%	34,4%	65,6%
Generale	17,8%	82,2%	33,1%	66,9%

Quanto al sesso, si conferma la tendenza, già evidenziata nei precedenti Rapporti, che vede una larga prevalenza del genere femminile.
La Figura 15 rappresenta, per i due schemi prevalenti di vaccinazione eterologa (Vaxzevria - mRNA, mRNA - mRNA), la distribuzione per fascia di età degli assistiti colpiti da un evento avverso.

Figura 15 *- Di e*



**I n a e*
dell'esiguità della casistica

È da notare come, per entrambi gli schemi vaccinali, sia prevalente la fascia di popolazione con età pari o inferiore ai 50 anni che, per le segnalazioni riconducibili a uno shift da Vaxzevria verso un vaccino a mRNA, cresce fino a raggiungere il 68% del totale. Il dato di esposizione della popolazione alla vaccinazione eterologa non è disponibile, pertanto non è possibile fare una valutazione "pesata" con i relativi tassi come per altri approfondimenti.
Tale riscontro suggerisce due considerazioni. In primo luogo, coerentemente col corpo di evidenze disponibili, è ragionevole ritenere che i vaccini anti-COVID-19, anche dopo vaccinazione eterologa, siano meglio tollerati nella popolazione anziana. È, inoltre, ipotizzabile che la differenza osservata tra i due schemi sia conseguenza della diffusa esposizione dei giovani adulti a una seconda dose di vaccino a mRNA dopo la prima dose di Vaxzevria, dinamica derivante dall'evoluzione delle strategie vaccinali una volta emerso il rischio di VITT associato ai vaccini a vettore virale.

Le 730 segnalazioni riferibili a uno schema di vaccinazione eterologa contenevano 2.337 sospette ADR, con una media di 3,2 eventi per scheda. Nella Tabella 13 sono presentati i 10 eventi più frequentemente segnalati, con evidenza del contributo di ognuno degli schemi di vaccinazione.

Tabella 13 *e*

Evento	da Vaxzevria a mRNA	da mRNA a mRNA	da Janssen a mRNA	Totale
Febbre	125	95	3	223
Cefalea	91	65	2	158
Dolore in sede di iniezione	46	27	1	74
Nausea	46	25	2	73
Piressia	34	23	3	60
Astenia	45	10	1	56
Dolore al braccio	25	24	0	49
Dolore muscolare	25	20	0	45
Brividi	21	22	1	44
Spossatezza	20	20	0	40

Il quadro evidenziato, ampiamente atteso in base al profilo di sicurezza noto dei vaccini, è del tutto coerente con quello rappresentato nelle precedenti edizioni del rapporto per la generalità delle vaccinazioni.

LA SORVEGLIANZA DELLE VACCINAZIONI IN ETÀ PEDIATRICA

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Emilia-Romagna e P.A. di Trento

La diffusione della variante Delta prima e della Omicron attualmente, ha cambiato i parametri biologici del virus SarS-CoV-2, rendendo la sua diffusione più veloce e la sua contagiosità più elevata. Per questo motivo, le Agenzie regolatorie di tutto il mondo hanno esteso l'autorizzazione del vaccino anti-COVID-19 anche a bambini tra i 5 e gli 11 anni, oltre ad aver già autorizzato e promosso la vaccinazione anche nella fascia di età tra i 12 e i 15 anni.
Diverse società scientifiche pediatriche, sia italiane che internazionali, raccomandano caldamente la vaccinazione anti-COVID-19 nei bambini e negli adolescenti, sulla base dei dati epidemiologici disponibili[43]. In Italia, i dati messi a disposizione dall'Istituto Superiore di Sanità riportano dall'inizio della pandemia un totale di oltre 263.000 casi di infezione nei bambini di età 6-11 anni (dati aggiornati al 1° dicembre 2021): 1.453 sono stati ricoverati in ospedale (tasso ospedalizzazione 6/1.000), di cui 36 in terapia intensiva (1/7.000), e 9 sono morti[44]. La vaccinazione pertanto è fortemente raccomandata soprattutto nei bambini "fragili", cioè affetti da malattie croniche come ad esempio il diabete, malattie cardiovascolari, asma non controllato o pazienti oncologici. Queste condizioni, infatti, li espongono a un rischio maggiore di contrarre COVID-19 in forma grave. Tuttavia, anche i bambini "sani", che non presentano particolari fattori di rischio, possono manifestare la malattia in forma grave e, di conseguenza, giungere al ricovero. Da un rapporto ECDC[45], si evince che la maggior parte dei bambini di 5-11 anni ospedalizzati a causa di COVID-19 non presentava alcun fattore di rischio. Anche nei casi in cui l'infezione decorra in maniera quasi o completamente asintomatica, non è possibile escludere la comparsa di complicazioni quali la sindrome infiammatoria multisistemica (una malattia rara ma grave che colpisce contemporaneamente molti organi) e la persistenza dei sintomi a distanza di tempo (*l*).
In Italia le vaccinazioni anti-COVID-19 in età pediatrica sono state avviate a partire da giugno 2021, a seguito del parere positivo espresso dalla CTS dell'AIFA che ha approvato l'estensione di indicazione per l'utilizzo del vaccino Comirnaty nella fascia di età 12-15 anni. Il 1° dicembre 2021 è stata approvata anche la formulazione pediatrica per la fascia d'età 5-11 anni nel dosaggio da 10 µg, un terzo di quello somministrato agli adolescenti e agli adulti, sufficiente a far sviluppare un'elevata risposta anticorpale in questa popolazione.
Pertanto nella campagna di vaccinazione in età pediatrica (5-16 anni) sono stati utilizzati a partire dalla seconda metà del 2021 i vaccini a mRNA (Comirnaty e Spikevax) e in particolare:

- *V* :
  - ciclo primario vaccinale (prima e seconda dose) a partire dai 12 anni; ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di principio attivo;

[43] https://sip.it/wp-content/uploads/2021/11/documento-SIP-AIOPI.pdf
[44] https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/vaccinazione-anti-covid-ai-bambini-cosa-sapere#:~:text=Dall'inizio%20dell'epidemia%20nella,et%C3%A0%20%C3%A8%20nettamente%20in%20crescita.
[45] https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-public-health-considerations-covid-19-vaccination-children-aged-5-11

- dose booster (terza dose, 0,3 mL) ai soggetti della fascia di età 12-15 anni con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti e agli appartenenti alla fascia di età 16-17 anni[46].

- *V*
  - autorizzato nella fascia 5-11 anni; ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di principio attivo[47].

- *V*
  - a partire dai 12 anni di età; ogni dose (0,5 mL) contiene 100 microgrammi di RNA messaggero (mRNA).

Di seguito sono riportati i dati di letteratura relativi ai trial registrativi e alla sorveglianza post-marketing USA e UK disponibili, distinti per fascia di età, seguiti dall'analisi delle segnalazioni riportate in RNF.

Bambini 5-11 anni

I dati di sicurezza provenienti dallo studio registrativo di fase 2-3 di Comirnaty[48, 49], riguardano:

- una coorte di 2.268 bambini, dei quali 1.518 avevano ricevuto almeno una dose di Comirnaty 10 µg e 750 il placebo (coorte 1) e per i quali era disponibile un follow-up di almeno 2 mesi dalla somministrazione della seconda dose;
- un'ulteriore coorte di 2.379 bambini, dei quali 1.591 avevano ricevuto almeno una dose di Comirnaty 10 µg e 788 il placebo (coorte 2), per i quali era disponibile un follow-up mediano di 2,4 settimane dopo la seconda dose. Questa coorte è stata utilizzata solo per raccogliere ulteriori informazioni sugli eventi avversi gravi (SAE) e su quelli "di particolare interesse" (es. miocarditi, pericarditi, anafilassi).

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti vaccinati sono state quelle locali: il dolore nella sede di iniezione ha interessato il 70% circa dei bambini, l'arrossamento il 18% e la tumefazione il 15%.
Tra le reazioni sistemiche, le più frequenti sono state stanchezza (39%) e cefalea (28%), seguite da dolore muscolare (12%), brividi (10%), diarrea (5%), dolore articolare (5%), vomito (2%).
Lo 0,9% dei bambini vaccinati ha manifestato linfadenopatia; una percentuale analoga ha manifestato reazioni di ipersensibilità, prevalentemente a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, tra i quali quattro casi di rash cutaneo, con insorgenza a circa 7 giorni dalla vaccinazione.

---

[46] Circolare 84873 05/01/2022 Ministero della Salute https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=84873&parte=1%20&serie=null
[47] Circolare 56429 del 07/12/2021 Ministero della Salute https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84353&parte=1%20&serie=null
[48] Walter EB ed al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. N Engl J Med 2022; 386:35-46 (https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116298?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
[49] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report on extension of marketing authorization, November 25, 2021. COMIRNATY (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-x-0077-epar-assessment-report-extension_en.pdf)

La maggior parte delle reazioni, sia locali sia sistemiche, è stata di intensità lieve o moderata, è insorta 1-2 giorni dopo la vaccinazione e si è risolta entro 1-2 giorni.
Non sono stati riportati eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione.
Relativamente all'esperienza post-marketing di altri Paesi, negli Stati Uniti, nel periodo dal 3 novembre al 19 dicembre 2021, sono state somministrate circa 8,7 milioni di dosi di Comirnaty a bambini di età compresa tra 5 e 11 anni.
Il report pubblicato dai *C* [50] riporta sia i dati provenienti dal sistema di segnalazione spontanea (Vaccine Adverse Event Reporting System - VAERS), che quelli derivanti dal sistema di sorveglianza attiva "v-safe"[51].
Nel periodo considerato, sono pervenute al VAERS 4.249 segnalazioni (pari ad un tasso di circa 50 segnalazioni ogni 100.000 dosi), il 96,7% delle quali classificate come "non gravi".
Sono stati riportati 15 casi di miocardite, ma solo 11 sono stati successivamente validati.
I due casi di decesso, che hanno riguardato due bambine, già affette da importanti patologie, sono stati considerati non correlabili alla vaccinazione.
Nello stesso periodo, circa 42.500 bambini sono stati registrati nel sistema "v-safe". L'analisi dei questionari, compilati dai genitori a una settimana dalla prima e dalla seconda dose, evidenzia un profilo di sicurezza analogo a quello emerso dallo studio registrativo: le reazioni più frequenti sono quelle localizzate nel sito di iniezione, che hanno interessato il 54,8% dei bambini dopo la prima dose e il 57,5% dopo la seconda.
Tra queste, il dolore è risultato il sintomo più frequente, mentre arrossamento, prurito e gonfiore si sono manifestati solo nel 4-5% dei casi.
Anche le reazioni sistemiche sono state più frequenti dopo la seconda dose (40,9%) che dopo la prima (34,7%); in particolare, l'astenia (25,9% vs 20,1%), il mal di testa (19,8% vs 13,9%) e la febbre (13,4% vs 7,9%).
Un'informazione interessante, rilevata da "v-safe", riguarda l'impatto della vaccinazione sullo svolgimento delle attività quotidiane: il 5% circa dei genitori ha riferito che il proprio figlio non è stato in grado di svolgere queste attività il giorno dopo aver ricevuto la prima dose, mentre dopo la seconda dose questa percentuale sale al 7,4%.

Adolescenti 12-16 anni

COMIRNATY

Lo studio registrativo[52] di fase 3 di Comirnaty ha incluso 2.260 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni (1.131 randomizzati a Comirnaty e 1.129 a placebo) e 3.788 giovani di età compresa fra 16 e 25 anni (1.875 Comirnaty e 1.913 placebo).
Di questi, 1.308 adolescenti (660 trattati con Comirnaty e 648 trattati con placebo) sono stati seguiti per almeno 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose di Comirnaty.

[50] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years - United States, November 3 - December 19, 2021 (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm705152a1.htm) https://vsafe.cdc.gov
[51] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html
[52] Frenck RW et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med 2021; 385:239-250 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456)

Le reazioni avverse più frequenti negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi di vaccino sono state: dolore in sede di iniezione (>90%), stanchezza e cefalea (>70%), mialgia e brividi (>40%), artralgia e piressia (>20%).

- li eventi sistemici sono risultati più frequenti dopo la seconda dose di Comirnaty che dopo la prima.
- li eventi locali e sistemici sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata, segnalati con frequenze simili in entrambe le coorti di età e tipicamente con risoluzione entro 1 o 2 giorni.
- li eventi avversi gravi sono stati riportati nello 0,6% dei vaccinati di età compresa tra 12 e 15 anni e nell'1,7% in quelli di età compresa tra 16 e 25 anni. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità o anafilassi correlate al vaccino e non sono stati segnalati decessi.

Relativamente all'esperienza post-marketing di altri Paesi, negli Stati Uniti, nel periodo dal 14 dicembre 2020 al 16 luglio 2021, circa 8,9 milioni di adolescenti tra 12 e 17 anni hanno ricevuto il vaccino Comirnaty[53].

Nel periodo considerato, sono pervenute al VAERS statunitense 9.246 segnalazioni (pari a un tasso di circa 104 segnalazioni ogni 100.000 dosi), il 90,7% delle quali classificate come "non gravi".

Vertigini (20,1%), sincope (13,3%) e mal di testa (11,1%) sono stati gli eventi più frequentemente riportati.

La sincope e altri effetti correlati alla risposta vasovagale sono comuni negli adolescenti, dopo qualunque vaccinazione; la maggior parte dei casi di sincope riguardava ragazze (60,8%), con un'età mediana di 15 anni.

Le segnalazioni di reazioni "gravi" (9,3% del totale) hanno riguardato prevalentemente soggetti di sesso maschile, con età mediana di 15 anni. Più della metà delle segnalazioni riportava il dolore toracico, quasi il 42% l'aumento dei livelli di troponina.

Le miocarditi hanno rappresentato il 4,3% delle segnalazioni totali.

Nello stesso periodo, circa 129.000 adolescenti sono stati registrati nel sistema "v-safe".

Nella settimana dopo la prima dose, circa il 64% degli adolescenti ha riportato una reazione nel sito di iniezione, prevalentemente dolore; la frequenza delle reazioni locali è stata analoga dopo la seconda dose.

Le reazioni sistemiche, invece, sono state più frequenti dopo la seconda dose, sia nella fascia di età 12-15 anni (63,4% con la seconda vs 48,9% con la prima), sia nella fascia 16-17 (69,9% con la seconda vs 65,7% con la prima). Le più frequenti sono risultate l'astenia e il mal di testa, che hanno interessato dal 40 al 50% dei ragazzi.

La febbre si è manifestata in circa un terzo dei ragazzi nella settimana successiva alla somministrazione della seconda dose di vaccino.

Il 25% circa dei ragazzi ha riferito di non essere stato in grado di svolgere le normali attività quotidiane il giorno successivo alla vaccinazione; questa percentuale è molto più elevata di quella riscontrata nei bambini di 5-11 anni.

[53] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021 (https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7031e1.htm)

SPIKEVAX

Nello studio clinico[54] di fase 2-3, randomizzato, controllato con placebo, sono stati inclusi 3.726 partecipanti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Spikevax (n. 2.486) o placebo (n. 1.240).

Le reazioni avverse più frequenti nei soggetti vaccinati sono state quelle a livello locale, tra le quali quelle di grado 3 hanno rappresentato una quota consistente (6,8% dopo la prima dose e 8,9% dopo la seconda).

Il dolore in sede di iniezione ha interessato la quasi totalità dei ragazzi che hanno ricevuto Spikevax, sia dopo la prima che dopo la seconda dose; in più del 5% dei casi si è trattato di un dolore di grado 3.

Le reazioni sistemiche sono risultate più frequenti dopo la seconda dose (86,1%), che dopo la prima (68,5%); tra queste, quelle di grado 3 hanno interessato il 13,7% dei ragazzi vaccinati dopo la seconda dose e il 4,4% dopo la prima.

Le più frequenti sono state cefalea (44,6% dei vaccinati dopo la prima dose e 70,2% dopo la seconda) e astenia (47,9% dopo la prima dose e 67,8% dopo la seconda).

Relativamente all'esperienza post-marketing di altri Paesi, il report settimanale del sistema di farmacovigilanza britannico ("Yellow Card") aggiornato al 13 gennaio 2022[55] riporta che in Gran Bretagna sono state somministrate circa 21.500 prime dosi e circa 16.000 seconde dosi di Spikevax a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni e sono pervenute 16 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse.

I dati nazionali e di letteratura relativi alle miocarditi e pericarditi post-vaccino sono approfondite nel focus dedicato.

Analisi dei dati della RNF

In merito alle vaccinazioni eseguite nei minori di età dai 5 ai 16 anni, al 26/12/2021 risultano somministrate 4.178.361 dosi di vaccino, di cui una quota pari all'87,5% è rappresentato da Comirnaty e il 12,5% da Spikevax. Per 191 casi non è disponibile la tipologia del vaccino.

Il 96% delle dosi è stata somministrata nella fascia di età 12-16 anni (4.005.471 dosi) e il 4% nella fascia di età 5-11 anni (172.890 dosi). Al 26 dicembre sono state registrate complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 1.170 segnalazioni di sospette reazioni avverse manifestatesi nella popolazione pediatrica, che rappresentano l'1% (1.170/117.920) di tutte le segnalazioni presenti nella RNF per vaccini COVID-19 alla data considerata. Riflettendo il dato di esposizione, il 79% (919/1.170) corrisponde a segnalazioni da vaccino Comirnaty e il 21% (251/1.170) a segnalazioni da vaccino Spikevax, indipendentemente dalla fascia di età di appartenenza del paziente pediatrico e dal numero della dose. Nel database sono emerse 3 segnalazioni di sospette reazioni avverse, non gravi, manifestatesi a seguito della somministrazione di vaccini a vettore virale (2 Janssen, 1 Vaxzevria) in pazienti pediatrici (12-16 anni): una deriva da prescrizione in regime off-label, una da errore terapeutico e in una non è chiara l'identificazione del vaccino riportato come sospetto. Dette segnalazioni sono state escluse dall'analisi dei dati.

[54] K Ali et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med 2021; 385:2241-2251 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2109522)

[55] Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 13 January 2022 (https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting)

Il tasso di segnalazione è pari a 28 eventi ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate nella fascia pediatrica 5-16 anni, indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dalla valutazione del nesso di causalità. Tale tasso risulta inferiore rispetto a quello riscontrato nella popolazione generale (109 eventi ogni 100.000 dosi somministrate). Nella Tabella 14 è riportato il tasso di segnalazione per tipologia di vaccino.

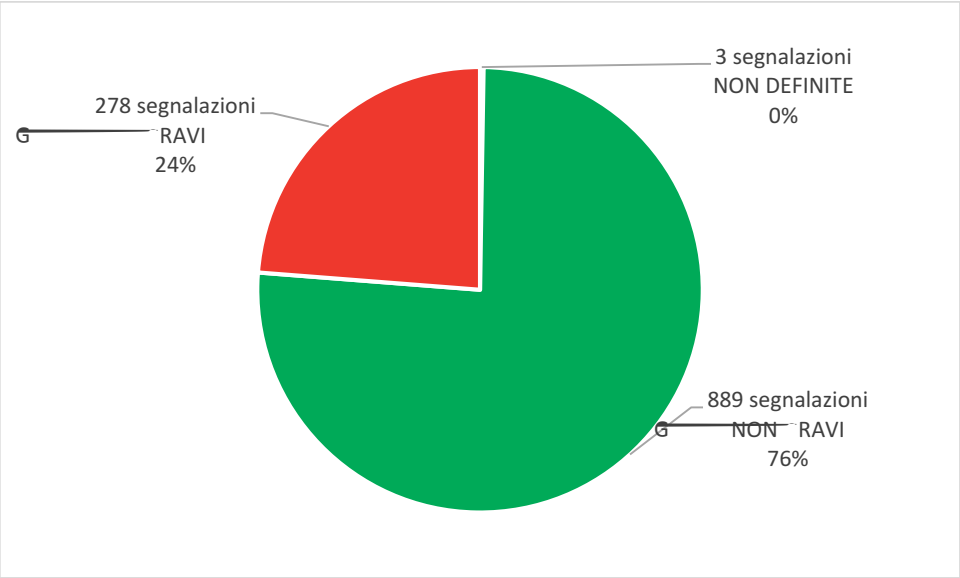
Tabella 14 -

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/12/2021	Dosi somministrate al 26/12/2021	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	919 (79%)	3.653.893	25
Spikevax	251 (21%)	524.277	48
Totale complessivo	**1.170**	**4.178.170***	**28**

* *e*

Il 76% delle segnalazioni (889 schede), indipendentemente dal vaccino somministrato, è stato classificato come non grave e il 24% (278 schede) come grave; in 3 segnalazioni la gravità non è stata definita (Figura 16).

Figura 16 - *i n e*



Nella Tabella 15 si riporta la distribuzione delle segnalazioni in base al criterio di gravità, indipendentemente dal possibile ruolo causale della vaccinazione, per tipologia di vaccino somministrato nelle due fasce di età (5-11 e 12-16) e il relativo tasso degli eventi avversi classificati come gravi. Considerata la bassa esposizione nella fascia d'età 5-11 nel periodo oggetto del presente Rapporto, i tassi di segnalazione sono da considerarsi assolutamente preliminari e non consolidati.

Tabella 15 -

Criterio di gravità	COMIRNATY		SPIKEVAX
	5-11 anni	*12-16 anni*	*12-16 anni*
NON GRAVE	7	680	202
GRAVE	3	227	48
GRAVITA' NON DEFINITA	0	2	1
TOTALE	10	909	251
% GRAVI SUL TOTALE	30%	25%	19%
TASSO DI SEGNALAZIONE EVENTI AVVERSI GRAVI (PER 100.000 DOSI)	**1,74**	**6,52**	**9,16**

Al 26/12/2021, il nesso di causalità è stato valutato nel 69% delle segnalazioni gravi (192/278 schede). Nel 45% dei casi valutati (86/192) è stato considerato correlabile, 17% (33/192) non correlabile, 4% (8/192) inclassificabile, 34% indeterminato (65/192).
Al momento dell'estrazione, indipendentemente dalla dose del ciclo vaccinale e dalla gravità attribuita, il 43% delle segnalazioni (502 schede) ha riportato come esito la risoluzione completa della reazione, il 26% (301 schede) il miglioramento, il 21% (250 schede) è risultato non ancora guarito, il 2% (21 schede) ha presentato una risoluzione della sintomatologia con postumi, per l'8% (93 schede) l'esito non era disponibile.
Nella RNF sono presenti tre casi fatali (le schede sono prive di documentazione/relazione clinica), relativi al vaccino Comirnaty, che riportano condizioni patologiche concomitanti importanti e molto gravi: in un caso paralisi cerebrale infantile, epilessia, disabilità intellettiva grave, infezioni respiratorie correnti; in un altro, grave cardiopatia, atresia polmonare congenita e insufficienza respiratoria restrittiva; il terzo caso proviene da Eudravigilance e contiene solo informazioni minime. Il nesso di causalità è stato definito indeterminato nel primo caso, mentre per il secondo non è ancora disponibile e per il terzo caso è non classificabile.
Gli eventi avversi più frequentemente segnalati per il vaccino Comirnaty, indipendentemente dalla fascia di età, dal sesso e dal nesso di causalità, sono stati piressia, cefalea e stanchezza, mentre per il vaccino Spikevax sono stati piressia, cefalea e vomito, già presenti nelle schede tecniche dei rispettivi vaccini.
Dall'approfondimento delle 230 schede di segnalazione relative al vaccino Comirnaty, classificate come gravi, sono emersi i seguenti i principali eventi avversi:

- dolore toracico (26 schede), valutato come correlabile al vaccino in 15 schede; di queste, 14 riportano come esito la risoluzione completa/in miglioramento, mentre in un caso il soggetto non era ancora guarito al momento della segnalazione;

- miocardite e pericardite (35 schede), valutate come correlabili al vaccino in 21 schede, in cui l'esito è risoluzione completa/in miglioramento (15), non ancora guarito/in corso di monitoraggio al momento della segnalazione (4), non disponibile (2);
- reazioni vasovagali con sincope (18 schede), di cui 7 considerate correlabili alla vaccinazione con esito risoluzione completa/in miglioramento (6), non ancora guarito al momento della segnalazione (1).

Analizzando le 48 schede di segnalazione relative al vaccino Spikevax, classificate come gravi, gli eventi avversi maggiormente segnalati sono stati:

- miocardite e pericardite (9 schede) valutate come correlabili alla vaccinazione in 7 schede in cui l'esito è in miglioramento (5) e non ancora guarito/in corso di monitoraggio al momento della segnalazione (2);
- iperpiressia (4 schede).

Per miocardite e pericardite si rimanda allo specifico approfondimento.

VACCINI COVID-19 E SALUTE RIPRODUTTIVA

A cura di CRFV e Prevenzioni di Campania ed Emilia-Romagna e Ufficio 5 Prevenzione sanitaria Ministero della Salute

È indiscutibile che la vaccinazione rimanga ad oggi la strategia vincente per contenere la malattia COVID-19, specialmente nelle sue forme più gravi. Dall'analisi continua ed attenta dei dati dei sistemi di farmacovigilanza, sia nazionali che internazionali, da dicembre 2020 sono via via emersi potenziali segnali di allarme che nell'immediato hanno reso necessari approfondimenti tramite la conduzione di studi specifici. Allo stesso tempo, la comunità scientifica ha cercato con enorme impegno di colmare inevitabili "gap in knowledge" propri della sperimentazione clinica pre-marketing. A tal proposito, è noto che specifiche sottopopolazioni o particolari stati para-fisiologici, generalmente, non rappresentano obiettivi degli studi registrativi i quali hanno lo scopo principale di dimostrare l'efficacia di un nuovo prodotto e che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole.
Gli aspetti salienti della salute riproduttiva rappresentano, nel loro insieme, un esempio in tal senso. Nel corso della campagna vaccinale, infatti, sono stati ipotizzati diversi rischi associati alla vaccinazione anti-COVID-19 come, per esempio, la fertilità (femminile e maschile), disordini mestruali, la gravidanza e l'allattamento. Il presente focus prende in esame tali aspetti riassumendo le evidenze scientifiche oggi disponibili.

Vaccinazione anti-COVID-19 e fertilità

Sul potenziale impatto dell'immunizzazione anti-COVID-19 su ciò che concerne la fertilità, i dati ad oggi disponibili non suggeriscono un effetto negativo ~~dei vaccini.~~ Gli studi condotti in tale ambito sembrano piuttosto suggerire che la vaccinazione anti-COVID-19 (in particolare, i vaccini a mRNA) non abbia effetto sui parametri spermatici convenzionali (volume, motilità), per quel che riguarda la fertilità maschile, e sulla steroidogenesi ovarica o sulla qualità ovocitaria, relativamente alla popolazione femminile [56]. In aggiunta, è stato condotto uno studio osservazionale con l'obiettivo di verificare se l'immunizzazione anti-COVID-19 con il vaccino a mRNA Comirnaty fosse potenzialmente in grado di influenzare gli esiti della tecnica della fecondazione in vitro analizzandone i principali parametri, quali il numero degli ovociti, la loro maturità, il tasso di fecondazione e il rapporto degli embrioni di ottima qualità/per ovocita fecondato. In particolare, dal confronto dei due gruppi pre- e post- vaccinazione non sono emerse differenze significative considerando le variabili appena descritte. Al contrario, gli autori dello studio hanno evidenziato come la malattia COVID-19 possa potenzialmente influenzare negativamente la disponibilità di embrioni di ottima qualità[57].

Vaccinazione anti-COVID-19 e ciclo mestruale

Durante la campagna vaccinale sono pervenute diverse segnalazioni relative a disturbi/anomalie del ciclo mestruale a seguito di somministrazione di vaccini anti-COVID-19. Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC), nella riunione del 5 agosto 2021, ha analizzato e discusso i casi segnalati di disturbi

[56] Chen F et al. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. Hum Reprod. 2021 Dec 27;37(1):5-13.
[57] Orvieto R et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? Reprod Biol Endocrinol 2021;19:69.

mestruali concludendo per una assenza di correlazione tra vaccini anti COVID-19 e disturbi[58]. Tale conclusione si è basata sulla costatazione che i disturbi mestruali sono molto comuni e possono verificarsi senza una reale condizione medica sottostante. Tuttavia il PRAC ha chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i vaccini anti-COVID-19 approvati nell'UE, di fornire ulteriori dati nell'ambito dei rapporti di sicurezza mensili di monitoraggio. Il PRAC esaminerà tutte le prove disponibili, comprese le segnalazioni di sospetti eventi avversi e la letteratura scientifica e continuerà a monitorare il problema.

Considerato il numero di segnalazioni relative ad anomalie del ciclo mestruale insorte dopo l'immunizzazione con vaccini anti-COVID-19 e considerata la difficoltà di confrontare tale tipologia di evento avverso, generalmente molto frequente nella popolazione femminile, tra donne vaccinate e non, sono stati condotti diversi studi.

Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto dall'Istituto Norvegese per la sanità pubblica che ha studiato 12.623 soggetti ai quali è stato chiesto di rispondere ad un questionario con l'obiettivo di verificare le conseguenze della pandemia, inclusi gli effetti dell'infezione da Sars-Cov-2 e della vaccinazione. Al questionario hanno risposto in totale 5.756 soggetti di sesso femminile, la maggior parte dei quali avevano ricevuto anche la II dose del vaccino anti-COVID-19. Il questionario standardizzato comprendeva domande volte a verificare eventuali disturbi/anomalie del ciclo mestruale prima della vaccinazione, dopo la I dose e a ciclo vaccinale completato. Dai risultati è emerso che eventi quali aumento del flusso mestruale, flusso mestruale prolungato, intervallo più breve tra un ciclo e il successivo, dismenorrea, sono stati riscontrati nella maggior parte dei casi dopo la I dose di vaccino; in generale tali disturbi si sono risolti spontaneamente due mesi dopo la I dose di vaccino. La percentuale di II dosi è, tuttavia, risultata elevata suggerendo, dunque, che tali eventi non hanno influenzato la scelta di concludere il ciclo vaccinale. Tra le donne che hanno manifestato disturbi/anomalie del ciclo mestruale dopo la I dose, almeno due ogni tre hanno riferito la ricomparsa della medesima sintomatologia anche dopo la II dose[59].

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un altro studio di coorte retrospettivo tramite l'utilizzo dei dati dell'applicazione "Ava's Fertility Tracker" messa a disposizione da parte della Food and Drug Administration (FDA). Tale applicativo viene utilizzato volontariamente da donne che vogliono prevenire una gravidanza in maniera naturale o che, al contrario, desiderano programmarla. La popolazione inclusa nello studio è stata di 2.403 donne vaccinate e 1.556 non immunizzate. Dai risultati è emerso che in totale le donne vaccinate hanno manifestato il prolungamento del ciclo mestruale di circa 1 giorno confrontato alla durata dei tre cicli antecedenti la vaccinazione. Tuttavia, dal confronto con le donne non vaccinate, non è emersa una modifica sostanziale in termini di durata del ciclo mestruale. Inoltre, correggendo l'analisi per tutti i fattori confondenti, la differenza in termini di durata del ciclo mestruale (vaccinati vs non vaccinati) è stata pari a 0,64 giorni. La stessa analisi, effettuata considerando però le donne che avevano ricevuto anche la II dose di vaccino, allo stesso modo, ha rilevato un leggero aumento della durata del ciclo mestruale dell'ordine di 0,79 giorni in più nella popolazione vaccinata. In conclusione, lo studio ha

[58] Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 August 2021 | European Medicines Agency (europa.eu)

[59] Trogstad, Lill, Increased Occurrence of Menstrual Disturbances in 18- to 30-Year-Old Women after COVID-19 Vaccination (January 1, 2022). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3998180 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3998180

rilevato che la vaccinazione anti-COVID-19 risulterebbe associata ad una modifica della durata del ciclo mestruale inferiore ad un giorno. Il potenziale contributo della vaccinazione anti-COVID-19 sull'aumento, seppure inferiore ad un giorno, della durata del ciclo mestruale, non può, tuttavia, essere escluso. I vaccini anti-COVID-19 a mRNA, infatti, sono in grado di stimolare una poderosa risposta del sistema immunitario che, a sua volta, può influenzare, seppur temporaneamente, l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio che regola il ciclo mestruale. A tal riguardo, infatti, riprendendo i risultati dello studio appena descritto, l'aumento della durata del ciclo mestruale si è osservata soprattutto nelle donne che avevano ricevuto sia la I che la II dose nell'ambito di uno stesso ciclo, suggerendo che la prima somministrazione possa essere avvenuta in corrispondenza della fase follicolare che, a sua volta, influenza la durata dello stesso.
Va tuttavia considerato che la International Federation of Gynecology and Obstetrics definisce come variazione del ciclo mestruale un ritardo/anticipazione di almeno una settimana e pertanto i risultati di questi studi sono fortemente positivi e rassicuranti[60].
A tal proposito, infatti, da un altro studio condotto nel Regno Unito, ancora una volta tramite la compilazione di un questionario, che ha coinvolto in totale 5.000 donne vaccinate, è emerso che l'abitudine al fumo o la stessa malattia COVID-19 rappresentano fattori in grado di modificare il ciclo mestruale[61].

Vaccinazione anti-COVID-19 e allattamento

Uno dei benefici dell'allattamento è l'immunizzazione passiva del neonato che si realizza con la secrezione degli anticorpi materni direttamente nel latte. Gli anticorpi secreti nel latte materno, in particolare le immunoglobuline IgA che sono quelle più rappresentate, mediano un ruolo protettivo soprattutto a livello delle mucose del neonato, in particolare contro infezioni intestinali. Un altro meccanismo di immunizzazione passiva del neonato è rappresentato dal trasporto placentare di anticorpi Ig prodotti dopo la vaccinazione durante la gravidanza. Tali anticorpi mediano la protezione del nascituro fino al terzo mese dopo il parto[62]. Relativamente alla vaccinazione anti-COVID-19 e l'allattamento, le evidenze scientifiche sono ancora scarse sebbene siano stati condotti studi *ad hoc* con l'intento di fornire, in tempi rapidi, dati sempre più accurati. In particolare, da uno studio di coorte che ha analizzato il latte materno di 31 donne vaccinate contro COVID-19, con Comirnaty o Spikevax, è emerso un elevato titolo di IgA, IgG e IgM. I campioni di latte materno sono stati prelevati dopo la prima e la seconda dose e tra le due e le sei settimane dopo la somministrazione di quest'ultima. I livelli sierici più elevati di IgA e IgM sono stati riscontrati dopo la prima dose del vaccino. Come atteso, l'aumento del titolo anticorpale delle immunoglobuline G è avvenuto dopo la seconda dose così come dopo quella addizionale[63].
Un altro studio di coorte, condotto in Israele su 84 donne in allattamento che avevano scelto di vaccinarsi con Comirnaty, ha evidenziato la presenza nel latte materno di anticorpi IgA nel 62% dei

[60] Edelman A et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2022 Jan 5. doi: 10.1097/AOG.0000000000004695
[61] Alvergne A et al. COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.11.23.21266709doi:
[62] Blaszczyk E. Safety and efficiency of COVID-19 vaccination during pregnancy and breastfeeding. Ginekol Pol. 2022 Jan 24. doi: 10.5603/GP.a2021.0241. Epub ahead of print. PMID: 35072258.
[63] Gray KJ et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. medRxiv. 2021; 225(3): 303.e1–303.e17, doi: 10.1101/2021.03.07.21253094, indexed in Pubmed: 33758889.

campioni prelevati a due settimane dalla prima dose; inoltre, il titolo di anticorpi IgA aumentava (86%) una settimana successiva alla somministrazione della seconda dose. La concentrazione massima di anticorpi Ig (97%) è stata riscontrata alla quinta e alla sesta settimana dalla seconda dose. In termini di tollerabilità non sono stati osservati eventi avversi gravi né nelle madri né nei neonati[64]. Sempre sull'allattamento è stato condotto uno studio longitudinale su 61 donne. In tutti i campioni di latte materno sono stati riscontrati livelli di anticorpi Ig anti Sars-Cov-2 che correlavano quelli sierici delle madri vaccinate. Inoltre, la presenza di anticorpi Ig è stata anche riscontrata a livello della mucosa orale nel 60% dei lattanti[65]. Relativamente alla tollerabilità dei vaccini a mRNA anti-COVID-19 in allattamento, Bertrand e collaboratori hanno evidenziato una bassa percentuale di disturbi legati alla produzione di latte materno che, tuttavia, sono regrediti spontaneamente entro 72 ore dall'insorgenza. Inoltre, su 180 neonati allattati da madri vaccinate con vaccini a mRNA non sono stati osservati eventi avversi gravi[66]. In conclusione, da tali recenti evidenze scientifiche non emergono rischi per i neonati allattati da madri vaccinate contro il COVID-19. Alla luce di ciò, dunque, non vi è la necessità, per assenza di dati a sfavore, di evitare l'allattamento o di sospenderlo, per quelle donne che devono sottoporsi a immunizzazione.
Infine, i dati appena descritti suggeriscono altresì che la vaccinazione durante la gravidanza potrebbe rappresentare una strategia utile per proteggere l'infante grazie al passaggio transplacentare degli anticorpi specifici.

Vaccinazione anti-COVID-19 e gravidanza

Nonostante le preoccupazioni iniziali dovute principalmente alla mancanza di disponibilità di dati di immunogenicità, efficacia e sicurezza dei vaccini nelle donne in gravidanza, è apparsa evidente la necessità di vaccinare tale popolazione alla luce anche dei rischi legati all'insorgenza di malattia COVID-19 per la madre o il feto. Infatti, le pazienti in gravidanza affette da COVID-19 sintomatico sembrano essere a maggior rischio di malattia grave rispetto alle pazienti non in stato di gravidanza, soprattutto in presenza di comorbilità[67]. Uno studio condotto da Jering e collaboratori su 406.446 donne gravide ospedalizzate ha confrontato gli esiti tra le pazienti con (n. 6.380) o senza COVID-19 (n = 400.066). Le donne affette da COVID-19 hanno mostrato tassi più elevati di mortalità, infarto del miocardio, tromboembolismo venoso, preclampsia e parto pretermine[68]. Il rischio di malattia grave risulta aumentato per i normali cambiamenti fisiologici, metabolici e vascolari caratteristici della gravidanza. In particolare, durante la gravidanza si osserva aumento dell'espressione (- *e* del recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE), sfruttato dal virus SARS-CoV-2 per entrare all'interno della cellula ospite. Pertanto, l' - può comportare un fattore di rischio di infezione durante tale delicato periodo di vita. Inoltre, l'interazione tra SARS-CoV-2 e ACE2 provoca a sua volta una riduzione del recettore (*do* con conseguente

[64] Perl SH et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. JAMA. 2021; 325(19): 2013–2014, doi: 10.1001/jama.2021.5782, indexed in Pubmed: 33843975.
[65] Schwartz A et al. Presence of SARS-CoV-2 antibodies in lactating women and their infants following BNT162b2 messenger RNA vaccine. Am J Obstet ynecol. 2021; 225(5): 577–579, doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.016, indexed in Pubmed: 34352250.
[66] Bertrand K et al. Maternal and Child Outcomes Reported by Breastfeeding Women Following Messenger RNA COVID-19 Vaccination. Breastfeed Med. 2021; 16(9): 697–701, doi: 10.1089/bfm.2021.0169, indexed in Pubmed: 34492204.
[67] Joubert E et al. COVID-19 and novel mRNA vaccines in pregnancy: an updated literature review. BJO . 2022 Jan;129(1):21-28.
[68] Jering KS et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. JAMA Intern Med 2021;181:714–7.

disfunzione vascolare, delle cellule dell'endotelio e del microcircolo, in particolare vasocostrizione. Le conseguenze della *do* di ACE2 in gravidanza si riflettono su un aumento del rischio di aborto spontaneo, nascita pretermine e limitazione della crescita intrauterina. Oltre al rischio per il prodotto del concepimento, l'infezione comporta un rischio per la donna in gravidanza. Infatti, l'infezione è associata ad un maggior rischio trombotico e può enfatizzare ulteriormente lo stato di ipercoagulazione che si manifesta durante la gravidanza. Pertanto, le donne gravide risultano a maggior rischio di sviluppo di trombosi venosa profonda, embolia polmonare e ictus in seguito a COVID-19[69].

Inoltre, durante la seconda ondata pandemica, la circolazione della variante alfa è stata associata a peggiori esiti sia per la madre che per il feto, con aumento significativo di sviluppo di polmonite, ricovero in terapia intensiva e/o necessità di supporto ventilatorio. Successivamente, la variante delta è stata correlata a un rischio ancora maggiore di morbosità materna e perinatale. L'aumento della circolazione di varianti preoccupanti, la riduzione dell'età media di infezione, sovrapponibile all'età media delle donne in gravidanza, il livello di rischio individuale e il positivo rapporto beneficio/rischio del vaccino hanno indotto, il 22/09/2021, l'Istituto Superiore di Sanità a raccomandare l'estensione dell'offerta vaccinale alle donne in gravidanza/allattamento[70]. In particolare, nelle donne in gravidanza è stata raccomandata la somministrazione di vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax, sia come ciclo primario che come dose booster.

Tale raccomandazione è stata anche confermata recentemente dal comunicato EMA[71]. La task force EMA contro la pandemia da COVID-19 (COVID-ETF) sottolinea il crescente numero di evidenze che indicano che i vaccini anti-COVID-19 a mRNA non causano complicazioni in gravidanza per le gestanti e i neonati. Dall'analisi non è emerso alcun segnale relativo a un maggiore rischio di complicanze, aborti spontanei, nascite premature o effetti avversi nei nascituri a seguito della vaccinazione con vaccini anti-COVID-19 a mRNA. Nonostante alcune limitazioni nei dati, i risultati appaiono coerenti in tutti gli studi che si sono concentrati su tali esiti. li attuali studi mostrano un rapporto beneficio/rischio favorevole dei vaccini anche durante la gravidanza, supportandone l'utilizzo. Da uno studio volto ad analizzare e confrontare il profilo di sicurezza dei vaccini mRNA tra donne gravide e non, attraverso l'utilizzo di un questionario di indagine online, è emerso che su 38 donne in gravidanza (20 vaccinate con Pfizer-BioNTech e 18 con Moderna), circa l'82% (31/38) delle donne ha ricevuto entrambe le dosi del vaccino a mRNA. Le reazioni avverse più frequentemente riportate in seguito alla somministrazione di uno dei due vaccini a mRNA sono state nausea (nel 100% dei casi), dolore al braccio (in 37 donne gravide), astenia (in 22 donne gravide), mal di testa (in 19 donne gravide), brividi (in 18 donne gravide) e più raramente febbre e sudorazione. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra il gruppo delle donne gravide e quello delle donne non gravide[72].

Risultati simili sono emersi da uno studio preliminare condotto da Shimabukuro e collaboratori. Lo studio, condotto su larga scala, ha utilizzato i dati estratti da "

[69] Narang K et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: a multidisciplinary review. Mayo Clin Proc 2020;95:1750–65.
[70] Istituto Superiore di Sanità-EpiCentro. Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento. Disponibile al link: https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-target-gravidanza-allattamento
[71] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.01.20_com-EMA_rassicurazioni_vaccini_mRNA_in_gravidanza_IT.pdf
[72] Kadali RAK et al. Adverse effects of COVID-19 messenger RNA vaccines among pregnant women: a cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. Am J Obstet ynecol. 2021;225(4):458-460.

c ” (v-safe), il registro dei dati di sicurezza nelle donne in gravidanza, e “*V R* ” (VAERS), il database americano che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da vaccini, al fine di verificare la sicurezza dei vaccini a mRNA sulla madre e sul feto. Da V-safe sono stati estratti i dati di 35.691 donne gravide con età compresa tra 16 e 44 anni, il 53,9% ha ricevuto almeno una dose di Comirnaty (n. 19.252) e il 46,1% almeno una dose di Spikevax (n. 16.439). I dati sono stati stratificati per numero di dose e fascia d’età. Per entrambi i vaccini le reazioni avverse si sono manifestate con maggiore frequenza dopo la seconda dose e hanno incluso principalmente dolore al sito di iniezione (88,1% dopo la prima dose vs 91,9% dopo la seconda dose), astenia (29,6% vs 71,5%), cefalea (18,1% vs 55,4%) e mialgia (11,6% vs 54,1%). Inoltre, un aumento della temperatura corporea (> 38°C) è stato riportato nell’1% dei pazienti dopo la prima dose e nell’8% dopo la seconda, per entrambi i vaccini a mRNA. Nella maggior parte dei casi, tali eventi sono risultati di breve durata. La frequenza di tali eventi avversi è stata maggiore nel gruppo di vaccinazione Spikevax rispetto al gruppo che ha ricevuto Comirnaty. Inoltre, è emersa un’incidenza simile di reazioni avverse gravi nel confronto tra donne in gravidanza e non, ad eccezione della nausea e del vomito che, come atteso, sono state riportate più frequentemente tra le donne in gravidanza. Da VAERS sono stati estratti i dati di 221 segnalazioni su donne gravide, di cui il 70,1% (n. 155) riferito a reazioni avverse non correlate alla gravidanza e il 29,9% (n. 66) riferito a reazioni avverse specifiche della gravidanza o sul neonato. In particolare, le reazioni specifiche correlate alla gravidanza sono state aborto spontaneo (46 casi, di cui 37 nel primo trimestre, 2 nel secondo trimestre e 7 riferite a trimestre sconosciuto), natimortalità (n. 3), rottura premature delle membrane (n. 3) e sanguinamento vaginale (n. 3). Lo studio ha, inoltre, analizzato tramite v-safe gli esiti sulla gravidanza provenienti da 827 partecipanti vaccinate con Spikevax o Comirnaty. L’86.1% delle donne ha portato a termine la gravidanza (n. 712), il 12.6% ha avuto un aborto spontaneo (n. 104), 0,1% natimortalità (n. 1) e l’,.2% dei casi altri esiti (n. 10). Dei 712 nati, 60 bambini sono nati pretermine, 23 erano piccoli per l’età gestazionale (*S a G - S* A) e 16 hanno manifestato anomalie congenite maggiori. Tuttavia, la frequenza di tali eventi osservati nella popolazione vaccinata è risultata simile a quella relativa alla popolazione generale[73].

Il 7 gennaio 2022, il *C* (CDC) ha pubblicato i risultati di uno studio volto ad analizzare e confrontare il rischio di parto pretermine e SGA dopo la vaccinazione rispetto a donne non vaccinate, utilizzando i dati provenienti da otto strutture sanitarie tramite il sistema *V* .

Lo studio ha incluso i dati di 46.079 donne in gravidanza con età compresa tra i 16 e 49 anni, di cui il 21,8% (n. 10.064) ha effettuato almeno una dose di vaccino anti-COVID-19. Sono state incluse tutte le dosi di vaccino COVID-19 somministrate dall'ultimo periodo mestruale fino a 3 giorni prima del parto. La maggior parte delle donne vaccinate ha ricevuto la vaccinazione durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. In particolare, 172 (1,7%) donne hanno ricevuto la prima o unica dose di vaccino durante il primo trimestre, 3.668 (36,5%) durante il secondo trimestre e 6.224 (61,8%) durante il terzo trimestre. Il 95,8% (n. 9640) delle donne ha ricevuto un vaccino a mRNA (1.759 una dose, 7.881 entrambe le dosi), di cui il 54,4% ha ricevuto Comirnaty (n. 5.478) e il 41,4% Spikevax (n. 4.162). Il restante 4,2% delle gravide (n. 424) ha ricevuto il vaccino vettoriale Janssen. Gli esiti primari

[73] Shimabukuro TT et al. CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2273-2282

erano rappresentati dalla nascita pretermine e SGA alla nascita. La prevalenza complessiva di parto pretermine è risultata pari a 6.6 per 100 nati vivi, mentre quella della SGA corrispondeva a 8,2 per 100 nati vivi. Rispetto alle donne non vaccinate, la somministrazione dei vaccini contro il COVID-19 durante la gravidanza non è stata significativamente associata a un aumento del rischio di parto pretermine in generale (HR aggiustato = 0,91; IC 95% = 0,82–1,01; p = 0,06) o SGA alla nascita (HR aggiustato = 0,95; IC 95% = 0,87–1,03; p = 0,24), nemmeno in seguito alla stratificazione per numero di dose di vaccino mRNA o per trimestre di gravidanza[74].

Le evidenze scientifiche ad oggi disponibili mostrano un buon profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA per il trattamento del COVID-19 nelle donne in gravidanza, supportando e incentivando la vaccinazione in tale categoria di popolazione. Attualmente la vaccinazione anti-COVID-19 è indicata sia in gravidanza che in allattamento, in accordo alle posizioni in merito delle Società Scientifiche e alle Autorità Regolatorie sia nazionali e internazionali. In aggiunta, l'OMS attualmente raccomanda l'immunizzazione contro il COVID-19 soprattutto nei casi in cui i benefici della vaccinazione nella donna in gravidanza superano i rischi potenziali, quali per esempio il rischio di sviluppare una malattia grave o in caso di comorbidità. Al contempo, sempre l'OMS raccomanda la vaccinazione in allattamento così come nel resto della popolazione generale. Infine, per quelle donne che desiderano concepire, non vi sono evidenze che suggeriscono che i vaccini anti-COVID-19 possano influenzare negativamente la fertilità e, pertanto, in tali casi la vaccinazione non dovrebbe essere rimandata.

Analisi dei dati della RNF

La campagna vaccinale anti-COVID-19 nel nostro Paese è stata rivolta, per le motivazioni sopra esposte, anche alle donne in gravidanza.

Dal 26 dicembre 2020 sono state raccolte complessivamente 100 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa che riguardano gestanti; questo dato corrisponde allo 0,08% di tutte le segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per vaccini anti-COVID-19.

Il dato di esposizione fornito dal Ministero della Salute, che si basa sulle dichiarazioni delle donne vaccinate e può essere pertanto gravato da errori, evidenzia una somministrazione di 76.686 dosi di vaccino (indipendentemente da tipologia e dose), in un totale di 62.092 donne al di sotto dei 50 anni. Sulla base di tale dato, il tasso di segnalazione su 100.000 dosi di vaccino somministrate a donne in gravidanza, indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dal numero della dose somministrata, risulta essere pari a 130. Tuttavia, considerato che l'esposizione sembra essere inferiore alle 100.000 dosi, tale dato va considerato con cautela.

Le Tabelle 16 e 17 descrivono, rispettivamente, la distribuzione delle segnalazioni per area geografica italiana e per fascia d'età delle donne in gravidanza che hanno effettuato una segnalazione di sospetta reazione avversa in seguito all'immunizzazione contro SARS-CoV-2 dal 1°gennaio al 26 dicembre 2021.

[74] Lipkind HS et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:26–30. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7101e1

Tabella 16 *i*

Area geografica italiana	N° segnalazioni per area
Nord	49
Centro	13
Sud	15
Isole	10
Non noto	13

Tabella 17 *Classificazione delle segnalazioni in base all'età della donna in gravidanza*

Età donna in gravidanza	N° segnalazioni per classe di età
20-24 anni	1
25-29 anni	8
30-34 anni	28
35-39 anni	34
40-44 anni	17
45-49 anni	2
Non noto	10

I dati, seppure molto limitati, mostrano una maggiore propensione alla segnalazione nel Nord Italia rispetto alle altre aree geografichee; inoltre, per quanto riguarda l'età delle segnalatrici si evidenzia un picco di segnalazioni nella fascia d'età compresa tra i 30 e i 39 anni.
Nella Tabella 18 è riportata la distribuzione del numero delle segnalazioni, su base nazionale, per tipologia di vaccino e numero di dosi somministrate.

Tabella 18 - *e*

	Donne in gravidanza				
	1° dose	***2° dose***	***3° dose***	***n° dose non indicato***	***Totale***
Comirnaty	36	32	3	4	75
Spikevax	7	3	-	1	11
Vaxzevria	10	1	-	2	13
Janssen	-	-	-	1	1
Totale	**53**	**36**	**3**	**8**	**100**

Con la Circolare del Ministero della Salute di settembre 2021, citata nelle premesse, di aggiornamento ad interim delle vaccinazioni delle donne in gravidanza, è stata raccomandata l'estensione dell'offerta vaccinale con vaccini a mRNA nel secondo e terzo trimestre a tutte le donne in gravidanza che desiderino vaccinarsi, rinviando alla valutazione caso per caso della vaccinazione nel primo trimestre di gravidanza, sulla base della considerazione dei potenziali benefici e rischi.
Nella Tabella 18 sono presenti 14 segnalazioni riferite a vaccini a vettore virale; questi casi risalgono al periodo antecedente alla nota ministeriale sopra citata e, inoltre, la maggior parte di essi riguarda vaccinazioni eseguite prima della diffusione della raccomandazione mirata a riservare i vaccini a vettore virale alla popolazione di età maggiore di 60 anni.
In merito all'esito, 45/100 segnalazioni (45%), indipendentemente dalla dose del ciclo vaccinale e dalla gravità attribuita all'evento avverso, riportano come esito la risoluzione completa o il miglioramento della sospetta reazione avversa.
Nei restanti casi (55/100), che riguardano tipologie di esito più gravi, per 17 schede è stata esclusa la correlabilità con il vaccino sospetto. Delle rimanenti 38 schede, 12 descrivono eventi avversi non gravi e 26 sono riferite a eventi avversi gravi. Di queste ultime, 1 scheda ha nesso di causalità correlabile, 2 sono inclassificabili per carenza di informazioni; per 7 non è al momento disponibile la valutazione del nesso di causalità. Le rimanenti 16 schede, che includono anche casi di interruzione di gravidanza, riportano nesso di causalità indeterminato, reazioni avverse specifiche della gravidanza e, in diversi casi, non è disponibile documentazione a supporto. In merito alla gravità, la percentuale delle segnalazioni classificate come non gravi, indipendentemente dal numero di dose somministrata e dalla tipologia di vaccino, è pari al 27%, mentre la restante quota risulta classificata come grave.
Come mostrato in Tabella 19, delle 73 schede classificate come gravi, il nesso di causalità (secondo l'algoritmo dell'OMS) è attualmente disponibile per 59 schede (80% delle gravi). Di queste, nel 3,4% (2/59 schede) il nesso di causalità è risultato correlabile alla vaccinazione; nel 49,1 % (29/59) indeterminato; nel 47,5% (28/59) non correlabile/inclassificabile.

Tabella 19 *de* *do*

Nesso di causalità	N° schede
Correlabile	2
Indeterminato	29
Non correlabile	26
Inclassificabile	2
Non valutato	14

La distribuzione per gravità e nesso di causalità delle gravi per tipologia di vaccino è riportata in Tabella 20.

Tabella 20 *o* *o*

	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen	Totale
Non grave	23	2	2	-	27
Grave	52	9	11	1	73
correlabile	*2*	-	-	-	*2*
indeterminato	*2*	*3*	*3*	-	*2*
non correlabile	*1*	*4*	*5*	-	*2*
inclassificabile	*2*	-	-	-	*2*
non valutato	*8*	*2*	*3*	*1*	*1*
Totale	75	11	13	1	100

Dall'analisi delle schede classificate con nesso di causalità correlabile (2; entrambe riferite al vaccino Comirnaty) sono emersi rispettivamente i seguenti eventi avversi: in un caso, dolore cervicale e nevralgia facciale; nel secondo caso, dolore al petto, versamento pericardico e tachicardia.
Nel primo caso è descritta la concomitanza di diabete gestazionale e la sintomatologia risulta non risolta al momento della segnalazione. Nel secondo caso, al follow-up eseguito è stata registrata guarigione da pericardite.

ANAFILASSI

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Lombardia e Marche

L'anafilassi da vaccino è una grave reazione allergica acuta, generalizzata, che può essere pericolosa per la vita e raramente fatale[75]. La sua frequenza dopo le vaccinazioni è molto bassa (circa un caso per milione di dosi)[76]. I vaccini anti-COVID-19, in particolare quelli a mRNA, sono stati associati a un maggior rischio di anafilassi, sebbene raro. I dati alla fine di gennaio 2021 della segnalazione spontanea negli USA hanno riportato un tasso di segnalazione di 4,7 casi di anafilassi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Comirnaty e 2,5 casi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Spikevax. Studi di sorveglianza prospettica hanno suggerito una incidenza più elevata[77,78]. In una revisione sistematica condotta tra dicembre 2020 e maggio 2021, volta a stimare i tassi di incidenza delle reazioni anafilattiche dopo i vaccini COVID-19 utilizzando banche dati e studi pubblicati, sono stati analizzati gli effetti avversi riportati da 26.337.421 soggetti vaccinati evidenziando un tasso di incidenza di anafilassi del 9,31 ogni milione di dosi somministrate per Comirnaty (95% CI 4,23–14,40) e 3,42 ogni milione di dosi somministrate per Spikevax (95% CI 1,42–5,41)[79]. Dati americani da registri sanitari estratti fino al giugno 2021 attribuiscono rispettivamente a Comirnaty un tasso di anafilassi pari a 4,8 per milione di dosi somministrate (95% CI 3,2–6,9) e a Spikevax 5,1 ogni milione di dosi somministrate (95% CI 3,3–7,6)[80].

Per i vaccini a mRNA il principale allergene sospettato è il polietilenglicole (PEG), presente nei lipidi che avvolgono l'mRNA ma anche in molti farmaci e altri prodotti di uso comune. Nel caso dei vaccini a vettore virale, che non contengono PEG, un possibile agente scatenante l'anafilassi potrebbe essere l'eccipiente Polisorbato 80.

Il presente paragrafo è un aggiornamento della situazione commentata nel quinto Rapporto di giugno 2021, con i casi segnalati al 26 dicembre 2021. Anche in questo caso, per una corretta valutazione, le segnalazioni sono state valutate e classificate secondo la definizione di caso formulata dalla Brighton Collaboration, che combina criteri clinici per stabilire il livello di certezza diagnostica. La classificazione della Brighton Collaboration prevede 5 livelli. Il livello 1 rappresenta il più elevato livello di certezza diagnostica per un caso segnalato di anafilassi; i livelli 2 e 3 rappresentano livelli progressivamente più bassi, il livello 4 definisce una segnalazione di anafilassi che non soddisfa i criteri dati per evidenza insufficiente; infine, il livello 5 definisce un caso che non corrisponde alla definizione di anafilassi della Brighton[81].

---

[75] Arcolaci A et al. Immunization practices and risk of anaphylaxis: a current update, comprehensive of COVID-19 vaccination data Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021 Oct 1;21(5):418-425

[76] McNeil MM et al. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2018;141 (2) :463-47.

[77] Shimabukuro TT et al. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 2021. doi: 10.1001/jama .2021.196

[78] Blumenthal K et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1562-1565.

[79] Alhumaid S. et al. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis Allergy Asthma Clin Immunol. 2021 Oct 16;17(1):109

[80] Klein NP et al Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination AMA. 2021;326(14):1390-1399

[81] Ruggeberg JU et al, Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group . Anaphylaxis : case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-84

Analisi dei dati della RNF

Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tutte le segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale che contenevano termini collegati specificatamente alla Standardized MedDRA Query (SMQ) della terminologia MedDRA "Reazioni anafilattiche". La SMQ definisce sia una lista di termini specificatamente collegati alle reazioni anafilattiche, sia una combinazione di sintomi che potrebbero definire una reazione anafilattica (approccio algoritmico).

Al 26 dicembre 2021 sono stati selezionati con questa metodologia 1.342 casi di sospetta anafilassi, che sono stati sottoposti alla valutazione indipendente di esperti in vaccinovigilanza e allergologia e classificati secondo la definizione della Brighton Collaboration. Sono state incluse nell'analisi solo le segnalazioni con classificazione di livello di certezza diagnostica da 1 a 3, escludendo le schede con una insorgenza oltre le 24 ore dalla somministrazione. In totale sono stati identificati come anafilassi 299 casi, di cui 224 associati al vaccino Comirnaty, 38 al vaccino Spikevax, 30 al vaccino Vaxzevria e 7 casi al vaccino Janssen. Quasi tutte le segnalazioni erano ampiamente documentate con follow-up effettuato dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza delle strutture coinvolte. Ciò ha consentito un'accurata selezione dei casi sulla base dei criteri Brighton e ribadisce l'elevata qualità delle informazioni contenute nelle segnalazioni del sistema di segnalazione spontanea italiano, già riportata in letteratura[82]. Nella Tabella 21 sono elencate le caratteristiche dei casi.

Il tasso di segnalazione è diminuito rispetto all'analisi dello scorso giugno, passando da 3,9 a 2,8 casi per milione di dosi somministrate. Il valore è più basso rispetto a quanto riportato in letteratura, in lavori però che consideravano una definizione più ampia di anafilassi o che si riferiscono a un periodo precedente, quando le vaccinazioni di richiamo non erano ancora iniziate. Il numero di casi è infatti più elevato dopo la prima dose e scende con le dosi successive. Questo può spiegare il valore più elevato del tasso per il vaccino Janssen, somministrato in unica dose e che comunque ha un basso numero complessivo di dosi somministrate.

Per quanto riguarda le differenze tra vaccini viene confermata dai dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza la differenza tra i due vaccini a mRNA, con un valore del tasso più alto per Comirnaty, e il non distante tasso di segnalazione per il vaccino a vettore virale Vaxzevria.

L'analisi conferma anche la maggiore presenza di casi di sesso femminile, che complessivamente rappresentano l'86,3% dei casi. La differenza è presente per tutte le specialità, con l'unica eccezione relativa al vaccino Janssen, che ha però un numero di casi molto limitato. Il sesso femminile viene spesso citato in letteratura come fattore di rischio per le reazioni allergiche. Le analisi pubblicate

[82] Bergvall T et al. vigilrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Saf 2014; 37:65-77 (10:50)

sulle anafilassi da vaccini anti-COVID-19 confermano questa differenza[83]. Più in generale dalla letteratura emerge l'evidenza che le donne siano più suscettibili alle allergie e alle reazioni anafilattiche da farmaci, in particolare dopo la pubertà[84], e che la sensibilizzazione al PEG sia più comune in tale categoria[85].

L'analisi delle segnalazioni ha evidenziato un breve intervallo tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi: nel 36,1% dei casi i sintomi sono insorti entro i primi 15 minuti dopo la vaccinazione. Come già osservato nel quinto Rapporto, una elevata percentuale di casi (circa il 50%) interessa persone con precedenti di allergia ad alimenti, inalanti, farmaci o altri vaccini. Il tasso di segnalazione di questi eventi dopo la seconda dose è più basso rispetto a quello dopo la prima dose e questa differenza è per certi versi inattesa. Una sensibilizzazione con la prima dose, infatti, dovrebbe favorire l'insorgenza di reazioni allergiche alla seconda esposizione. Una possibile spiegazione della differenza osservata potrebbe essere rappresentata dalla maggiore cautela nella somministrazione della seconda dose in soggetti con reazioni allergiche alla prima dose, modificando le modalità di somministrazione (es. in ambiente protetto) o sospendendo la vaccinazione. Circa 28 segnalazioni di anafilassi sono relative alla somministrazione della seconda dose in persone che avevano presentato una reazione avversa già alla prima dose di vaccino. Dall'inizio della pandemia sono state pubblicate varie raccomandazioni che stratificano il rischio di reazioni avverse in soggetti con un'anamnesi di atopia, sottolineando come eventuali sospette controindicazioni vadano valutate con un'anamnesi mirata e osservando protocolli per l'adeguata gestione dei soggetti a rischio aumentato[86]. Relativamente alla possibilità di vaccinare persone ad alto rischio di reazioni anafilattiche, un recente studio di coorte ha esaminato 8.102 persone con un'anamnesi positiva per allergie. È stato utilizzato un algoritmo in base al quale 429 partecipanti (5%) sono stati classificati come "altamente allergici" (pazienti con precedenti reazioni anafilattiche da farmaci o vaccini, allergie multiple, mastocitosi): solo queste persone sono state vaccinate in ambiente protetto. Il 98% di tali pazienti altamente allergici non ha avuto alcuna manifestazione allergica, 6 (pari all'1%), hanno manifestato una lieve reazione allergica e 3 (0,7 %) hanno avuto una reazione anafilattica[87].

I risultati di questo studio suggeriscono che un corretto inquadramento anamnestico rende possibile effettuare l'immunizzazione in sicurezza della maggior parte delle persone con anamnesi positiva

[83] Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA [Internet]. 2021;325:1101.
[84] Eaddy Norton A, Broyles AD. Drug allergy in children and adults. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2019;122:148–55.
[85] Castells M. C. et al. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. NEJM. 2020 Dic 384(7):643-649
[86] Greenhawt M et al.The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Oct;9(10):3546-3567.
[87] Shavit R et al. Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk. JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2122255. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.22255.

per allergie anche gravi, riservando ai pazienti ad alto rischio di manifestazioni gravi la vaccinazione in ambiente protetto[88].

In una recente analisi dei dati americani estratti dal Vaccine Safety Data Link vengono riportati risultati confrontabili rispetto al coinvolgimento del genere femminile (95%), e degli individui con storia di allergie (78%).

In Italia nel maggio 2021 è stata avviata la vaccinazione per la fascia di età 12-18 anni e tra i casi di anafilassi selezionati, 6 si riferiscono a soggetti tra i 14 e i 17 anni. Considerando che al 26 dicembre sono state somministrate nella fascia d'età 12-19 anni circa 7 milioni di dosi il tasso di segnalazione in questa fascia d'età è più basso rispetto agli adulti, meno di un caso per milione di dosi somministrate. La letteratura conferma che l'anafilassi rimane una reazione rara anche nei soggetti giovani. Uno studio di fase 3 randomizzato in singolo cieco con un campione totale di 2.260 adolescenti, di cui 1.131 hanno ricevuto due iniezioni a distanza di 21 giorni di Comirnaty e 1.129 due iniezioni di placebo allo stesso intervallo, non ha portato alla luce casi di anafilassi nei gruppi coinvolti[89]; anche nel report condotto dal CDC non ci sono evidenze di casi di anafilassi in ragazzi tra i 12 e i 17 anni né dopo la prima né dopo la seconda dose di Comirnaty (revisione di 9.246 segnalazioni relative a soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione tra il 14 dicembre 2020 e il 16 luglio 2021)[90]; infine uno studio retrospettivo condotto in Corea del Sud su circa 450.000 ragazzi tra i 16 e i 18 anni vaccinati con Comirnaty ha evidenziato un tasso di segnalazione di reazione anafilattiche di 1,6 – 2,3 casi per 100.000 dosi, tuttavia i criteri di inclusione e la gravità degli eventi non sono stati definiti[91, 92].

[88] Ronen Shavit, MD et al: Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk Jama Network Open 31/8/2021; 4 (8): e2122225. 1-9.

[89] Frenck RW Jr et al. C4591001 ~~Clinical Trial~~ roup. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):239-250

[90] Hause AM et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12–17 Years — United States, December 14, 2020–July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021

[91] June Choe Y, Yi S, et al. Safety and effectiveness of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in adolescents. Vaccine. 2021 Dec 24;40(5):691–4

[92] Shavit R et al, Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk Jama Network Open 31/8/2021; 4 (8): e2122225. 1-9.

Tabella 21 *i*

	COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	JANSSEN	TOTALE
Numero segnalazioni	224	38	30	7	299
Tasso per milione di dosi	3,0	1,9	2,5	4,7	2,8
Età media (range)	44,0 (14-91)	49,1 (17-85)	52,0 (27-77)	46,1 (19-61)	45,5 (14-91)
Distribuzione per Sesso					
Femmine (%)	195 (87,1%)	33 (86,8%)	28 (93,3%)	3 (42,9%)	259 (86,6%)
Maschi (%)	29 (12,9%)	5 (13,2%)	2 (6,7%)	4 (57,1%)	40 (13,4%)
Tasso per milione di dosi-femmine	5,0	3,3	4,4	4,7	4,6
Tasso per milione di dosi-maschi	0,8	0,5	0,3	4,7	0,8
Distribuzione per Dose					
Segnalazioni I dose	170	21	24	7	222
Segnalazioni II dose	47	14	6	0	67
Segnalazioni III dose	1	0	0	0	1
Dose mancante	6	3	0	0	9
Tasso per milione - I dose	5,0	3,3	3,7	4,7	4,6
Tasso per milione - II dose	1,5	2,4	1,1		1,5
Tasso per milione – III dose	0,1	-			0,1
Ipotensione	51 (22,8%)	5 (13,2%)	7 (23,3%)	3 (42,9%)	66 (22,1%)
Somministrata adrenalina	42 (18,8%)	2 (5,3%)	8 (26,7%)	3 (42,9%)	55 (18,4%)
Inizio sintomi <15 minuti	73 (32,6%)	13 (34,2%)	11 (36,7%)	11 (157,1%)	108 (36,1%)
Inizio sintomi <60 minuti	104 (46,4%)	16 (42,1%)	13 (43,3%)	1 (14,3%)	134 (44,8%)
Precedenti allergie ad alimenti/farmaci	119 (53,1%)	14 (36,8%)	9 (30,0%)	2 (28,6%)	144 (48,2%)
Classificazione Brighton Collaboration					
Livello 1	86 (38,4%)	8 (21,1%)	15 (50,0%)	2 (28,6%)	111 (37,1%)
Livello 2	104 (46,4%)	23 (60,5%)	11 (36,7%)	3 (42,9%)	141 (47,2%)
Livello 3	34 (15,2%)	7 (18,4%)	4 (13,3%)	2 (28,6%)	47 (15,7%)

EVENTI TROMBOTICI E TROMBOEMBOLICI ASSOCIATI A PIASTRINOPENIA

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Toscana, Friuli Venezia Giulia e Liguria

I primi due casi europei di trombosi associata a trombocitopenia in due persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino a vettore virale Vaxzevria sono stati segnalati dall'Austria al Comitato per la Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, in data 08/03/2021. Dopo aver escluso una problematica legata ad un singolo lotto[93], è stata avviata una procedura di segnale focalizzata sugli eventi di tipo tromboembolico, segnalati dopo vaccinazione con vaccini a vettore virale[94].

Nell'approfondimento del PRAC, l'analisi osservato/atteso evidenziava un possibile ruolo del vaccino in casi molto rari di trombosi dei seni venosi cerebrali o CSVT e di trombosi in sede atipica, possibilmente associati a bassi livelli di piastrine e la maggior parte dei quali segnalati soprattutto in donne di età inferiore ai 55 anni. Sulla base di queste evidenze, in data 31/03/2021 il PRAC ha concluso che non si poteva escludere un nesso causale tra la vaccinazione e questi eventi rari, pur restando positivo il rapporto beneficio-rischio per il vaccino Vaxzevria[95]. Di conseguenza, queste nuove informazioni sono state inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di Vaxzevria e sono state fornite indicazioni su questi eventi ai pazienti e agli operatori sanitari attraverso una nota informativa (NII).

Nello stesso periodo, la Food and Drug Administration (FDA) e i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) negli Stati Uniti raccomandavano un'interruzione temporanea della somministrazione di un altro vaccino a vettore adenovirale, il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen. Sia l'EMA sia l'FDA/CDC hanno concluso che i benefici dell'utilizzo di questi vaccini continuavano a superare i rischi e si sono espressi favorevolmente per la ripresa dei programmi di immunizzazione con questi vaccini. Anche per questo vaccino, è stata avviata una procedura di segnale al PRAC che si concludeva il 20/04/2021 con le stesse raccomandazioni fornite per il vaccino Vaxzevria. Ulteriori aggiornamenti sono stati forniti nel tempo dal PRAC e dal CHMP, a seguito di ulteriori analisi che hanno consentito di valutare in modo specifico il rischio di rari eventi trombotici con trombocitopenia nel contesto dei benefici del vaccino a vettore adenovirale per le diverse fasce di età e i diversi tassi di infezione e di fornire raccomandazioni sul loro uso sicuro nel contesto della campagna vaccinale per COVID-19 (procedura di deferimento in base all'articolo 5 del Regolamento Europeo n. 726/2004). In data 21/05/2021, l'EMA ha concluso che la seconda dose di vaccino Vaxzevria è controindicata nelle persone che avevano manifestato un evento trombotico con trombocitopenia dopo la prima dose[96].

Contestualmente alle procedure di segnale discusse al PRAC, a livello nazionale, il Ministero della Salute ha emesso una prima raccomandazione a un uso preferenziale di Vaxzevria nelle persone di età superiore ai 60 anni, in data 07/04/2021, e di COVID-19 Vaccine Janssen, in data 21/04/2021. Inoltre, veniva istituito presso AIFA un Gruppo di Lavoro Emostasi e Trombosi, con il contributo di

[93] https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria

[94] https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events-continues

[95] https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf

[96] https://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-further-advice-blood-clots-low-blood-platelets

alcuni fra i massimi esperti nazionali di trombosi ed emostasi, che ha fornito in parallelo le Linee guida per la gestione dei pazienti con trombosi trombocitopenica associata a vaccini a vettore virale[97] e un documento di domande e risposte[98].

L'evento trombosi associata a trombocitopenia a seguito di vaccinazione con vaccini a vettore virale contro COVID-19 presenta sorprendenti somiglianze cliniche e di laboratorio con la trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Per tale motivo, è stata inizialmente proposta la denominazione trombosi con sindrome trombocitopenica (TTS), successivamente modificata in trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (VITT) e trombocitopenia immunitaria pro-trombotica indotta da vaccino (VIPIT). Nella trombocitopenia indotta da eparina sono presenti gli anticorpi anti-fattore piastrinico 4 (anti-PF4), una molecola immagazzinata nei granuli piastrinici α e rilasciata durante l'attivazione delle piastrine. Questi anticorpi riconoscono il complesso costituito dal PF4 e dall'eparina e il loro legame con il recettore piastrinico FcγRIII-A induce l'attivazione delle piastrine, promuovendo la formazione di trombi e la riduzione del numero delle piastrine stesse[99]. Questi stessi anticorpi sono stati osservati in individui con trombosi del seno venoso cerebrale o in sede atipica a seguito di vaccinazione con Vaxzevria[100, 101, 102]. Nonostante l'esatto meccanismo alla base della VITT non sia ancora del tutto noto, si ritiene che ci siano numerose analogie con la HIT. Il fattore scatenante della reazione immunitaria non è ancora stato chiaramente identificato. Non è ancora chiaro perché questo fenomeno interessi solo un numero molto limitato di persone, perché prevalga soprattutto in soggetti di una certa fascia di età, né se possano essere identificati fattori predisponenti o associati a tale meccanismo[103].

Sebbene la letteratura iniziale descriva una preponderanza di trombosi del seno venoso cerebrale (CVST), la VITT si può manifestare frequentemente con trombosi delle vene addominali (vena porta, epatica, splancnica e mesenterica) e più raramente con trombosi venosa profonda ed embolia polmonare o eventi arteriosi (infarto, ictus, spesso localizzati in più siti, sempre associati a trombocitopenia e alterazioni di altri parametri della coagulazione che indicano un grave evento trombotico (diminuzione del fibrinogeno, concentrazioni di D-dimero notevolmente alte). L'indagine radiologica urgente mirata è fondamentale per individuare eventi trombotici, soprattutto ultrasonografia doppler, tomografia computerizzata, risonanza magnetica e angiografia. In uno studio su una coorte di 220 individui, condotto del Regno Unito, la CVST era la complicanza trombotica più comune ed è stata identificata nel 50% dei soggetti, con il 36% dei pazienti che presentava un'emorragia intracerebrale secondaria. Nel 37% dei pazienti sono state riscontrate trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, nel 19% trombosi della vena splancnica, nel 21% trombosi arteriosa e il 29% presentava una trombosi in siti multipli[104]. La media del tempo di

[97] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297668/pdf/blt-19-281.pdf
[98] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Documento_esperti_coagulazione.pdf
[99] Kasthuri RS et al. PF4/heparin-Antibody Complex Induces Monocyte Tissue Factor Expression and Release of Tissue Factor Positive Microparticles by Activation of Fcγri. Blood (2012) 119(22):5285–93.
[100] Greinacher A et al. Thrombotic Thrombocytopenia After ChAdOx1 Ncov-19 Vaccination. N Engl J Med (2021) 384 (22): 2092–101.
[101] Scully M et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 After ChAdOx1 Ncov-19 Vaccination. N Engl J Med (2021); 384 (23):2202–11.
[102] Schultz NH et al. Thrombosis and Thrombocytopenia After ChAdOx1 Ncov-19 Vaccination. N Engl J Med (2021) 384 (22):2124–30.
[103] Greinacher A et al. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. Blood. 2021; 138: 1269–1277
[104] Pavord S et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. N Engl J Med (2021), 385(18), 1680–1689.

insorgenza dei sintomi della VITT varia dai 10 giorni dopo la vaccinazione con Vaxzevria, agli 8 giorni con COVID-19 Vaccine Janssen.

Ad oggi non sono ancora noti i fattori di rischio per l'insorgenza di VITT.

La terapia della VITT si basa essenzialmente su 3 approcci: terapia anticoagulante, modulazione del fenomeno autoimmune e gestione delle complicanze. Il trattamento anticoagulante ad oggi prevede l'utilizzo di trattamenti non eparinici, come per esempio anticoagulanti diretti orali, fondaparinux, danaparoid o argatroban. Le immunoglobuline intravenose, la plasmaferesi o l'utilizzo di steroidi sono i trattamenti principali per la modulazione del fenomeno autoimmune. Nel caso di complicanze, oltre all'utilizzo di cure di supporto, si può ricorrere alla chirurgia o alla trasfusione di piastrine. È importante sottolineare che la scelta di un trattamento rispetto a un altro è da valutare in relazione alla condizione clinica dei singoli pazienti[105].

L'incidenza della VITT con Vaxzevria, osservata negli studi, varia molto tra le nazioni e tra la popolazione target dei vaccinati, in base sia alle strategie della campagna vaccinale (differenza di età e sesso dei vaccinati) sia alla modalità di raccolta e valutazione dei dati. Infatti, mentre il tasso osservato in Norvegia è di 1 caso ogni 26.000 dosi somministrate, nel Regno Unito è stato osservato un tasso di 1 caso ogni 67.302 prime dosi e 1 caso ogni 518.181 seconde dosi[106]. In USA, il tasso di VITT con il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen è stato stimato intorno a 1 caso ogni 583.000 dosi somministrate. In Europa, l'incidenza complessiva della VITT è di circa 1 caso ogni 100.000 - 250.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino.

Le donne con un'età inferiore a 60 anni sembrano essere maggiormente colpite ma questo dato potrebbe essere influenzato dall'esposizione. Infatti, nel su citato studio condotto nel Regno Unito, la VITT (certa o probabile) si è sviluppata con percentuali simili tra maschi e femmine (46% vs 54%).

In assenza di un termine preferito o di una Standardized MedDRA Query (SMQ) della terminologia MedDRA per la trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia o VITT), la scelta della terminologia MedDRA più adeguata a identificare le segnalazioni di casi di presunta VITT si è basata sui criteri per la definizione di caso del Brighton Collaboration Group, che permettono di individuare i casi di trombocitopenia trombotica osservati dopo vaccinazione, la cui relazione causale con il vaccino viene poi stabilita sulla base dell'algoritmo WHO[107]. Secondo questi criteri, la condizione necessaria alla definizione di un caso di VITT è la riduzione del numero di piastrine al di sotto di $150x10^9$/L, in assenza di trattamento recente (ultimi 30 giorni) con eparina, associata alla presenza di un evento trombotico o tromboembolico confermato o sospettato sulla base del quadro clinico e/o degli accertamenti diagnostici. La combinazione dei vari criteri permette di identificare i casi di trombocitopenia trombotica in base al grado di certezza diagnostica, secondo 5 livelli:

[105] Rizk, J. et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. JAMA Cardiology, 2021; 6 (12): 1451–1460.

[106] Sharifian-Dorche, M et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. Journal of the Neurological Sciences, 428. https://doi.org/10.1016/J.JNS.2021.117607

[107] https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/

- *L* : la riduzione della conta piastrinica al di sotto dei valori identificati è associata a tre possibili quadri clinici:
    a) presenza di trombosi/tromboembolismo confermata da almeno un'appropriata indagine radiologica/procedura chirurgica/esame patologico (biopsia o autopsia) o
    b) cefalea grave e persistente comparsa almeno 5 giorni dopo la vaccinazione con aumento del valore di D-dimero di almeno 8 volte rispetto al limite superiore della norma o
    c) segni clinici di trombosi/tromboembolia associati a valori di D-dimero aumentati di almeno 4 volte rispetto al limite superiore della norma o alla presenza di anticorpi anti-fattore piastrinico 4 (anti-PF4), valutati con metodica idonea.
- *L* : la riduzione della conta piastrinica al di sotto dei valori identificati è associata a segni clinici di trombosi/tromboembolia e reperti suggestivi ad almeno un esame supportivo fra ecocardiogramma/ecodoppler, TC/RM, aumento del D-dimero al di sopra del limite superiore della norma;
- *L* : la riduzione della conta piastrinica al di sotto dei valori identificati è associata a segni clinici di trombosi/tromboembolia;
- *L* : non ci sono informazioni sufficienti a soddisfare i criteri per i suddetti livelli di certezza diagnostica;
- *L* : le informazioni disponibili escludono la presenza di trombosi/tromboembolia o il quadro clinico e i risultati delle indagini diagnostiche escludono che possa trattarsi di VITT.

Pertanto, sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tutte le segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale che contenevano termini preferiti relativi alla riduzione del numero di piastrine, associati a termini preferiti relativi a eventi trombotici e tromboembolici (sintomi clinici e/o esami diagnostici). Inoltre, sono stati verificati tutti i casi di eventi trombotici e tromboembolici che riportassero la piastrinopenia nella descrizione del caso ma non come termine preferito. In questo modo, sono state individuate tutte le segnalazioni relative a casi di verosimile evento trombotico associato alla riduzione del numero di piastrine, compatibile con l'ipotesi di VITT.

Analisi dei dati della RNF

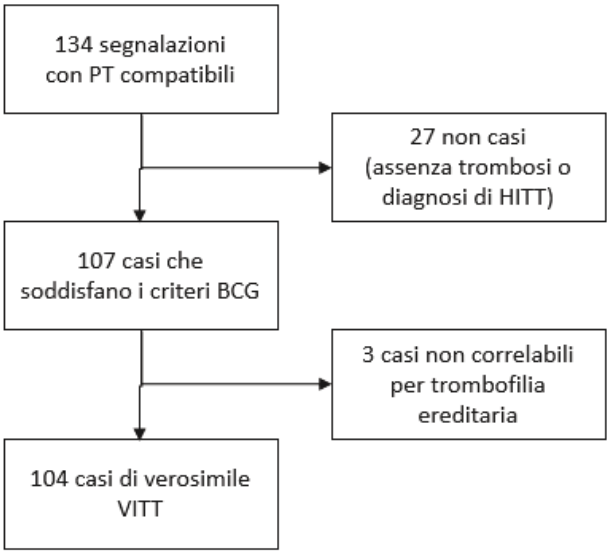
Al 26 dicembre 2021 sono state selezionate con la suddetta metodologia 134 segnalazioni (esclusi i duplicati) dopo vaccinazione con vaccini adenovirali, che sono state sottoposte alla valutazione indipendente di tre esperti in vaccinovigilanza e classificate secondo la definizione della Brighton Collaboration. L'esito di questa valutazione è riportato nella Tabella 22.

Tabella 22

	casi totali	Vaxzevria	Janssen
Livello 1	71	65	6
Livello 2	5	5	0
Livello 3	1	0	1
Livello 4	30	25	5
Sub-totale	107	95	12
Livello 5	27	24	3
Totale	134	119	15

La maggior parte delle segnalazioni erano ampiamente documentate con informazioni di follow-up ottenute dai Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture coinvolte, che hanno permesso un'accurata valutazione del maggior numero di casi.
In totale, sono stati definiti come trombocitopenia trombotica 107 casi, di cui 95 dopo Vaxzevria e 12 dopo COVID-19 Vaccine Janssen. Nelle 27 segnalazioni definite come "non caso" (livello 5), l'evento trombotico/tromboembolico è stato escluso sia in base all'esame clinico che a seguito di indagini appropriate, oppure era presente una terapia concomitante con eparina. Dai 107 casi, 3 segnalazioni sono state escluse perché non correlabili alla vaccinazione ma ad altre condizioni patologiche pre-esistenti. Si tratta di 3 casi con anticorpi anti-PF4 negativi, insorti dopo prima dose di Vaxzevria in pazienti affetti da trombofilia ereditaria e con storia pregressa di altri episodi di trombosi (Figura 17).

Figura 17



L'analisi delle segnalazioni ha evidenziato un intervallo medio tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi di circa 12 giorni (mediana 10 giorni). Il 97% dei casi è stato inserito come grave, dove il criterio di gravità era determinato prevalentemente dall'ospedalizzazione. Complessivamente, 10 casi con esito fatale (6 femmine e 4 maschi) sono risultati correlabili alla vaccinazione (9 dopo Vaxzevria e 1 dopo COVID-19 Vaccine Janssen). L'età media dei casi fatali è 45,3 anni (mediana 45). In 6 casi (5 femmine e 1 maschio), l'evento trombotico era rappresentato da una trombosi venosa dei seni intracranici e il decesso è intercorso con un tempo medio di circa 5 giorni dall'esordio per complicanze cerebrali (infarcimento emorragico in 5 casi e edema cerebrale maligno in 1 caso). In 4 casi (1 femmina e 3 maschi), la VITT era caratterizzata da trombosi delle vene splancniche (soprattutto vene mesenteriche e vena splenica) e il decesso è intercorso con un tempo medio di circa 8 giorni dall'esordio per complicanze internistiche (p. es. insufficienza multiorgano).
Infatti, la quasi totalità delle segnalazioni è stata inserita da medico (82%) e come segnalazione spontanea (96,3% dei casi), mentre circa il 3,7% dei casi è stato individuato nell'ambito di progetti di farmacovigilanza attiva.
Nella Tabella 23 sono riportati i tassi di segnalazione dei casi di VITT associati a vaccini adenovirali, considerando sia tutti i casi (livello 1-4) che i soli casi definiti, probabili e possibili (livello 1-2).

Tabella 23 *o*

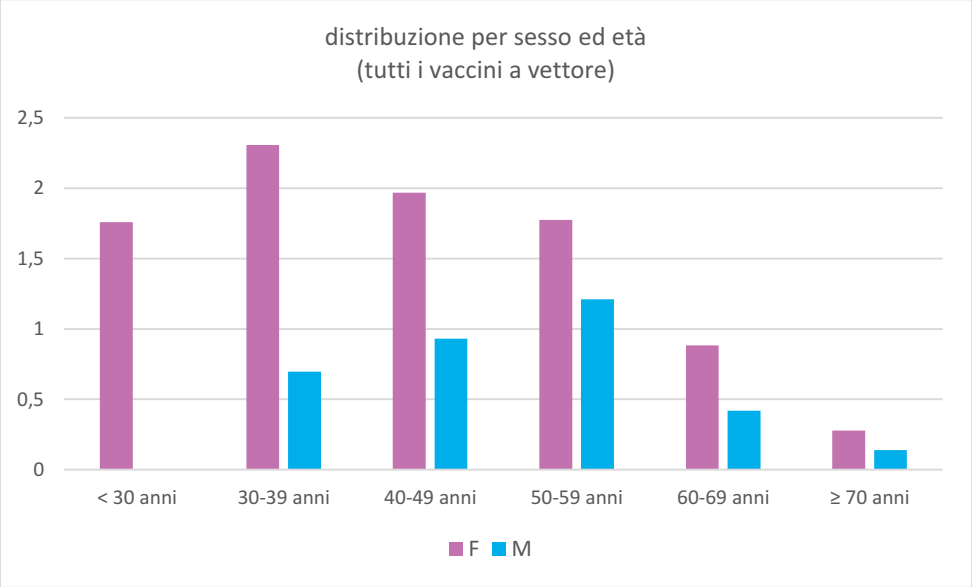
	casi totali	Vaxzevria	Janssen
Numero di casi (livello 1-4)	104	92	12
Tasso per 100.000 dosi complessive	0,76	0,78	0,79
Segnalazioni dopo prima dose	99	87	12
Tasso per 100.000 prime dosi	1,15	1,23	0,79
Segnalazioni dopo seconda dose	5	5	-
Tasso per 100.000 seconde dosi	0,088	0,088	-
Numero di casi (livello 1-3)	77	70	7
Tasso per 100.000 dosi complessive	0,56	0,57	0,46
Segnalazioni dopo prima dose	71	65	7
Tasso per 100.000 prime dosi	0,88	0,99	0,46
Segnalazioni dopo seconda dose	5	5	-
Tasso per 100.000 seconde dosi	0,08	0,08	-

Il tasso di segnalazione complessivo relativo a tutti i casi è di circa 1 VITT ogni circa 130.000 dosi somministrate, senza differenze significative fra i due vaccini a vettore adenovirale. Limitando l'analisi ai soli casi definiti, possibili e probabili (livello 1-3, BC Case Definition), il tasso di segnalazione complessivo scende a circa 1 caso ogni circa 200.000 dosi somministrate, senza differenze significative fra i due vaccini.

In base al numero di dose, il tasso di segnalazione relativo al vaccino Vaxzevria è significativamente più elevato dopo prima dose (1 caso ogni circa 80.000 prime dosi somministrate) che dopo seconda dose (1 caso ogni circa un milione di seconde dosi somministrate). La stessa differenza si osserva se si considerano i soli casi definiti, possibili e probabili (circa 1 caso ogni circa 100.000 prime dosi contro circa 1 caso ogni circa 1 milione di seconde dosi somministrate). Il tasso di segnalazione relativo al COVID-19 Vaccine Janssen si attesta intorno a 1 caso ogni circa 126.000 dosi somministrate. Alcune delle differenze fra i tassi di segnalazione osservati in Italia e i dati di letteratura sono in parte attribuibili alla diversa esposizione, dovuta sia alla diversa disponibilità dei due vaccini, sia alle raccomandazioni all'uso preferenziale dei vaccini a vettore adenovirale nella popolazione di età superiore ai 60 anni e alla vaccinazione eterologa, emesse nel corso della campagna vaccinale dal Ministero della Salute.

Nella Figura 18 è riportata la distribuzione dei tassi di segnalazione complessivi per classe d'età e sesso, indipendentemente dalla tipologia di vaccino a vettore adenovirale.

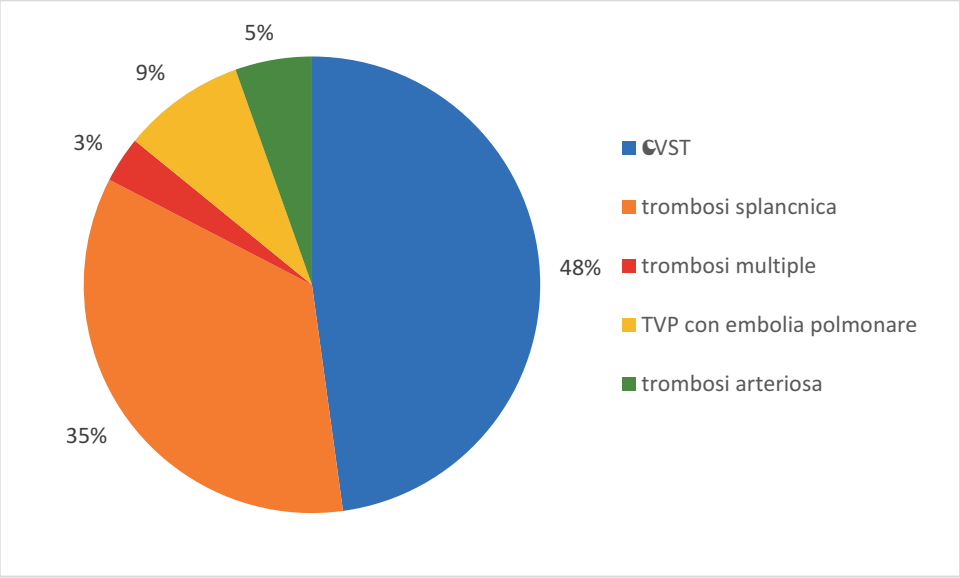
Figura 18 *e*



I tassi di segnalazione più elevati sono stati osservati nelle donne di età compresa fra 30 e 49 anni, indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dal numero di dose, con una differenza significativa fra sesso femminile e sesso maschile. Questa distribuzione è legata essenzialmente al numero di casi segnalati dopo prima dose del vaccino Vaxzevria e dopo dose singola di COVID-19 Vaccine Janssen, a fronte di un esiguo numero di casi dopo seconda dose di Vaxzevria ed è in linea con quanto riportato in letteratura.

Nella Figura 19 è riportata la distribuzione per tipologia di evento trombotico osservato dei casi di VITT, indipendentemente dal vaccino utilizzato.

Figura 19 *na i*



La maggior parte dei casi segnalati in RNF riportavano una trombosi venosa dei seni intracranici (CSVT, 48% dei casi), seguita in ordine di frequenza dalle trombosi delle vene in sede splancnica (35% dei casi). In circa il 3% dei casi, la VITT si è caratterizzata per la presenza di trombosi venose in sede sia intracranica che intraddominale, mentre molto raramente si è manifestata con trombosi venosa profonda e embolia polmonare o con trombosi arteriosa.
In conclusione, i tassi di segnalazione di VITT dopo vaccini a vettore virale in Italia sono più simili a quelli osservati in Paesi con più bassa esposizione a questi vaccini, probabilmente in relazione sia al minore utilizzo di questi vaccini che alle raccomandazioni d'uso fornite a livello nazionale.

PARALISI PERIFERICA DEL FACCIALE

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Lazio, Umbria e Abruzzo

La paralisi di Bell, detta anche paralisi idiopatica del nervo facciale, è la più comune tra le paralisi periferiche acute del nervo facciale[108] e si manifesta con debolezza o paralisi dei muscoli del viso, che si sviluppa in pochi giorni. A volte è associata ad altri sintomi quali iperacusia, perdita del riflesso di ammiccamento dell'occhio del lato affetto, perdita del gusto nei 2/3 anteriori della lingua. Nella maggior parte dei casi (85% circa) si risolve entro 3-6 mesi, spontaneamente o a seguito di terapia steroidea[109].

La diagnosi di paralisi acuta idiopatica del nervo facciale è una diagnosi di esclusione per altre cause scatenanti tra cui sono compresi traumi, infezioni, tumori e malattie autoimmuni[110]. Sono stati identificati anche vari fattori di rischio per l'insorgenza quali età, gravidanza, obesità, diabete, ipertensione arteriosa e fattori climatici favorenti come basse temperature e venti freddi. L'incidenza stimata varia tra i 3,3 e i 50 casi ogni 100.000 persone/anno nelle diverse popolazioni studiate [111].

Paralisi acuta del nervo facciale è stata osservata in seguito alla somministrazione di vaccini inattivati e vivi attenuati, con tempi di insorgenza compresi tra 1 e 91 giorni. Casi di paralisi acuta del nervo facciale sono stati osservati anche dopo la somministrazione di vaccini anti,COVID-19, sia a mRNA che a vettore virale, sia durante la sperimentazione clinica che dopo la loro commercializzazione.

In particolare, nel corso degli studi clinici con i vaccini a mRNA, Comirnaty e Spikevax, è stato osservato un numero maggiore di casi di paralisi del facciale nei soggetti vaccinati rispetto a quanto osservato nei gruppi di controllo (rispettivamente 4 casi e 0 casi per Comirnaty; 3 casi e 1 caso per Spikevax, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto[112,113]) e anche rispetto a quanto atteso nella popolazione generale[114]. Per questi vaccini l'evento paralisi del nervo facciale è stato riportato come effetto indesiderato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e classificato come raro (frequenza ≥1/10.000, <1/1.000). Negli studi clinici condotti per i vaccini a vettore virale, non si sono osservate differenze tra soggetti vaccinati e gruppo di controllo per il vaccino Janssen (0 casi), mentre per il vaccino Vaxzevria, paralisi acuta del nervo facciale è stata osservata solo in 5 soggetti

---

[108] Bonthal M, reenstein P, Shefner JM Bell's palsy: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis in adults, oddeau RP ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on January 15, 2022.)

[109] Adams and Victor's Principles of Neurology 11th Edition Ropper, Allan; Samuels, Martin; Klein, Joshua; Prasad, Sashank ISBN 10: 0071842616 ISBN 13: 9780071842617 Publisher: Mc raw Hill / Medical, 2019

[110] Barbara Bath, Jane F. idudu, Helen Anyoti, Brigid Bollweg, Patrick Caubel, Yeoung-Hwang Chen, David Cornblath, Rohini Fernandopulle, Louis Fries, Jochem alama, Neville ibbs, ualtiero Grilli, Patrick rogan, Katharina Hartmann, Ulrich Heininger, Michael J. Hudson, Hector s. Izurieta, Indira Jevaji, Wiltshire M. Johnson, James Jones, Brigitte Keller-Stanislawski, Jerome Klein, Katrin Kohl, Panagiotis Kokotis, Yulin Li, Thomas Linder, James Oleske, eorgina Richard, Tarek Shafshak, Michael Vajdy, Virginia Wong, James Sejvar. Facial nerve palsy including Bell's palsy: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data, Vaccine, Volume 35, Issue 15, 2017,Pages 1972-1983, ISSN 0264-410X, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.023.

[111] SO2- D2.5.2.1 - AESI Case Definition Companion uide for 1st Tier AESI Facial Nerve Palsy Safety Platform for Emergency vAccines Work Package: WP2 Standards and tools V1.0 – February 11th, 2021 Authors: Barbara Law https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Facial-Nerve-Palsy-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0_format12067-1.pdf

[112] https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=049269

[113] https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=049283

[114] Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. Lancet Infect Dis. 2021 Apr;21(4):450-452. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00076-1. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33639103; PMCID: PMC7906673.

vaccinati, arruolati in uno studio condotto in USA, Perù e Cile. Anche per il vaccino Vaxzevria la paralisi del facciale è stata riportata in RCP come effetto indesiderato raro.

Dopo la commercializzazione dei vaccini sono stati pubblicati i risultati di varie analisi, condotte su banche dati sanitarie, segnalazione/monitoraggio di reazioni avverse e singoli casi clinici/serie di casi di paralisi facciale e vaccini a mRNA, in particolare Comirnaty [115, 116, 117, 118, 119, 120, 121].

Per quanto riguarda le segnalazioni di reazioni avverse osservate dopo somministrazione dei vaccini anti-COVID-19, un'analisi dei dati raccolti fino a marzo 2021, condotta nella banca dati dell'OMS, Vigibase, non ha evidenziato alcun segnale di sicurezza per l'associazione paralisi del facciale e vaccini a mRNA. Il tasso di segnalazione (reporting rate) non è risultato superiore a quello osservato per altri vaccini virali o per i vaccini antinfluenzali[122].

Inoltre, un'altra indagine condotta sulle segnalazioni spontanee disponibili nel sistema VAERS – USA fino all'8 maggio 2021, ha concluso che il reporting rate per i vaccini anti-COVID-19 a mRNA è paragonabile a quello dei vaccini antinfluenzali prima della pandemia[123]. Un'ulteriore analisi dei dati raccolti nella banca dati Vigibase estesa fino a maggio 2021, ha confermato quanto già riportato in precedenza per il confronto del numero di segnalazioni per paralisi acuta del nervo facciale tra vaccini anti-COVID-19 e vaccini antinfluenzali e ha invece evidenziato una maggior reporting rate di paralisi acuta del nervo facciale per i vaccini anti-COVID-19 rispetto a tutti gli altri vaccini virali.[124]

Infine dall'analisi dei dati dei diversi programmi di monitoraggio attivi in USA quali Vaccine Adverse Event Reporting System, Vaccine Safety Data- link, V-safe, and the Clinical Immunization Safety Assessment Project, viene indicata un'incidenza di paralisi acuta del facciale simile tra vaccinati contro COVID-19 e popolazione generale[125]. Anche le analisi periodiche condotte sui dati

---

[115] Shemer A, Pras E, Hecht I. Peripheral Facial Nerve Palsy Following BNT162b2 (COVID-19) Vaccination. Isr Med Assoc J. 2021 Mar;23(3):143-144. PMID: 33734623.

[116] Volk F, Kutterreich AM, Weitner M, Guntinas-Lichius O. Eine akute Fazialisparese als moegliche Impfkomplikation bei einer Impfung gegen SARS-CoV-2 [Acute facial paresis as a possible complication of vaccination against SARS-CoV-2]. Laryngorhinootologie. 2021 Jul;100(07):526-528. German. doi:10.1055/a-1501-0470. Epub 2021 May 11. PMID: 33975372.

[117] Iftikhar H, Noor SMU, Masood M, Bashir K. Bell's Palsy After 24 Hours of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. Cureus. 2021 Jun 26;13(6):e15935. doi:10.7759/cureus.15935. PMID: 34336436; PMCID: PMC8312995.

[118] Cellina M, D'Arrigo A, Floridi C, Oliva G, Carrafiello G. Left Bell's palsy following the first dose of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine: A case report. Clin Imaging. 2022 Feb;82:1-4. doi:10.1016/j.clinimag.2021.10.010. Epub 2021 Nov 4.PMID: 34763263; PMCID: PMC8566211.

[119] Ish S, Ish P. Facial nerve palsy after COVID-19 vaccination - A rare association or a coincidence. Indian J Ophthalmol. 2021 Sep;69(9):2550-2552.doi: 10.4103/ijo.IJO_1658_21. PMID: 34427272; PMCID: PMC8544110.

[120] Correa DG, Canete LAQ, Dos Santos AC, de Oliveira RV, BrandÃ£o CO, da Cruz LCH Jr. Neurological symptoms and neuroimaging alterations related with COVID-19 vaccine: Cause or coincidence? Clin imaging. 2021 Dec;80:348-352. doi:10.1016/j.clinimag.2021.08.021. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34507266; PMCID:PMC8421080.

[121] Burrows A, Bartholomew T, Rudd J, Walker D. Sequential contralateral facial nerve palsies following COVID-19 vaccination first and second doses. BMJ Case Rep. 2021 Jul 19;14(7):e243829. doi: 10.1136/bcr-2021-243829. PMID: 34281950;PMCID: PMC8291314.

[122] Renoud L, Khouri C, Revol B, Lepelley M, Perez J, Roustit M, Cracowski JL. Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. JAMA Intern Med. 2021 Sep 1;181(9):1243-1245. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2219. PMID: 33904857; PMCID: PMC8080152.

[123] Sato K, Mano T, Niimi Y, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. Int J Infect Dis. 2021 Oct;111:310-312. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.071. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34492394; PMCID: PMC8418051.

[124] Noseda R, Ripellino P, Ghidossi S, Bertoli R, Ceschi A. Reporting of Acute Inflammatory Neuropathies with COVID-19 Vaccines: Subgroup Disproportionality Analyses in VigiBase. Vaccines (Basel). 2021 Sep 14;9(9):1022. doi:10.3390/vaccines9091022. PMID: 34579259; PMCID: PMC8473382.

[125] Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update, Advisory Committee on Immunization. Practices (ACIP) meeting. January 27, 2021.https://www.cdc.gov/ vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf

di segnalazione in UK pubblicate non hanno fin qui individuato segnali di sicurezza per paralisi acuta del nervo facciale e vaccinazione anti-COVID-19[126].

Per quanto riguarda pubblicazioni relative ad analisi condotte su banche dati sanitarie e di segnalazione/monitoraggio di reazioni avverse, sono disponibili prevalentemente informazioni per vaccini a mRNA, in particolare per il vaccino Comirnaty.

In uno studio caso-controllo, condotto sui ricoveri effettuati in una struttura ospedaliera israeliana, nel periodo gennaio-febbraio 2020, non è stata evidenziata un'associazione significativa per l'esposizione a vaccino a mRNA Pfizer-BioNTech e comparsa di paralisi di Bell, pur risultando aumentati i ricoveri nel periodo in analisi rispetto agli anni precedenti[127]. Anche in un altro studio, condotto su dati sanitari e di segnalazione per la popolazione di Hong-Kong, non è stata evidenziata una correlazione tra il vaccino Pfizer-BioNTech e paralisi di Bell o un aumentato rischio di comparsa di paralisi facciale acuta in seguito alla somministrazione di questo vaccino, mentre correlazione ed aumentato rischio sono stati invece indicati per un altro vaccino contro COVID-19, a virus attenuato, CoronaVac[128].

Uno studio basato sull'analisi delle cartelle elettroniche di più del 50% della popolazione israeliana ha invece evidenziato un'associazione significativa tra vaccino a mRNA Pfizer-BioNtech e paralisi acuta del nervo facciale, con aumento del rischio in particolare per soggetti di sesso femminile di età >65 anni (rischio 4,4 per 100.000 vaccinati) a seguito della prima dose e in soggetti con precedente storia di paralisi di Bell (76 per 100.000). In questo studio, tuttavia, non erano stati presi in considerazione per l'analisi fattori di rischio noti per paralisi di Bell, quali diabete, ipertensione e obesità. Lo studio ha comunque confermato che la paralisi di Bell resta un evento non comune e con buona prognosi, con guarigione nel 90% dei casi entro 9 mesi e che il rapporto beneficio/rischio del vaccino resta comunque favorevole, per la popolazione studiata[129].

La più recente analisi retrospettiva effettuata in USA su più di 1,2 milioni di cartelle cliniche elettroniche, per il periodo dicembre 2020 - 20 aprile 2021, con confronto tra 68.266 soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino a mRNA Comirnaty o Spikevax e 68.266 soggetti di controllo non vaccinati, accoppiati per dati demografici, clinici e geografici, ha evidenziato e confermato che la paralisi del nervo facciale è un evento raro, che si osserva con frequenza simile nei vaccinati e non vaccinati[130].

---

[126] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1048560/Vaccine-surveillance-report-week-3-2022.pdf

[127] Shemer A, Pras E, Einan-Lifshitz A, Dubinsky-Pertzov B, Hecht I. Association of COVID-19 Vaccination and Facial Nerve Palsy: A Case-Control Study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Aug 1;147(8):739-743. doi:10.1001/jamaoto.2021.1259. PMID: 34165512; PMCID: PMC8227442.

[128] Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, Cao L, Yu Q, Lam ICH, Chun RKC, Cowling BJ, Fong WC, Lau AYL, Mok VCT, Chan FLF, Lee CK, Chan LST, Lo D, Lau KK, Hung IFN, Leung M, Wong ICK. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):64-72. doi:10.1016/S1473-3099(21)00451-5. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34411532; PMCID:PMC8367195.

[129] Shibli R, Barnett O, Abu-Full Z, Cronich N, Najjar-Debbiny R, Dowek I, Rennert G, Saliba W. Association between vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and Bell's palsy: a population-based study. Lancet Reg Health Eur. 2021 Dec;11:100236. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100236. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34751262; PMCID: PMC8566165.

[130] McMurry R, Lenehan P, Awasthi S, Silvert E, Puranik A, Pawlowski C, Venkatakrishnan AJ, Anand P, Agarwal V, O'Horo JC, Gores J, Williams AW, Badley AD, Halamka J, Virk A, Swift MD, Carlson K, Doddahonnaiah D, Metzger A, Kayal N, Berner G, Ramudu E, Carpenter C, Wagner T, Rajasekharan A, Soundararajan V. Real-time analysis of a mass vaccination effort confirms the safety of FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines. Med (N Y). 2021 Aug 13;2(8):965-978.e5. doi:10.1016/j.medj.2021.06.006. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34230920; PMCID: PMC8248717.

Infine i risultati di uno studio condotto su una coorte internazionale di pazienti affetti da COVID-19, e soggetti vaccinati anti-COVID-19 senza precedenti per paralisi di Bell indicano un rischio più elevato di paralisi del nervo facciale per i pazienti affetti da COVID-19 rispetto ai soggetti vaccinati[131]. Attualmente non sono disponibili dati conclusivi per l'associazione tra vaccini anti-COVID-19 e paralisi acuta del facciale. Sebbene i risultati di alcune analisi fin qui pubblicate indichino un possibile aumento del rischio per paralisi acuta del facciale per i soggetti vaccinati anti-COVID-19 con vaccino Pfizer-BioNTech, la paralisi acuta del nervo facciale si conferma come evento raro, il cui rischio per i soggetti vaccinati rimane accettabile e più basso rispetto a quello riportato per i soggetti affetti da COVID-19[132].

L'analisi condotta sulle segnalazioni di paralisi del facciale per vaccini anti-COVID-19 presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza è stata effettuata secondo quanto riportato nel più recente aggiornamento della definizione di caso di paralisi acuta del nervo facciale idiopatica, della Brighton Collaboration (BC), a febbraio 2021, procedendo con l'analisi per singolo caso.

I casi di paralisi del facciale sono stati suddivisi in 4 livelli, distinguendoli dai non casi (livello 5):

- / esordio improvviso, progressione rapida in 24-72 ore, risoluzione parziale o completa, mancanza di giustificazione per la comparsa dei sintomi basata sulla valutazione della storia clinica, visita medica, indagini di laboratorio e radiologiche;
- / esordio improvviso, progressione rapida in 24-72 ore, risoluzione parziale o completa, mancanza di giustificazione per la comparsa dei sintomi basata sulla valutazione della storia clinica, visita medica e indagini di laboratorio;
- / esordio improvviso, progressione rapida in 24-72 ore, risoluzione parziale o completa, mancanza di giustificazione per la comparsa dei sintomi basata sulla valutazione della storia clinica e visita medica;
- / riportata come paralisi del nervo facciale ma informazioni insufficienti per attribuire qualsiasi altro livello di certezza;
- / : presenza di eziologia alternativa alla paralisi facciale.

L'estrazione dalla RNF non è stata limitata ai soli termini paralisi di Bell, paralisi/paresi del facciale, ma sono state anche considerate parestesie del volto, verificando poi caso per caso la presenza di sintomi motori per l'attribuzione del livello di certezza.

Analisi dei dati della RNF

Al 26 dicembre 2021 sono state selezionate con la suddetta metodologia 1.277 segnalazioni (esclusi i duplicati) per vaccini anti-COVID-19, sottoposte a valutazione di esperti in vaccinovigilanza con discussione collegiale dei casi dubbi, per la classificazione secondo la definizione della Brighton Collaboration. L'esito di questa valutazione è riportato nella Tabella 24.

[131] Tamaki A, Cabrera CI, Li S, et al. Incidence of Bell's palsy in patients with COVID- 19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021:e211266. doi: 10.1001/ jamaoto.2021.1266.

[132] Cirillo N, Doan R. The association between COVID-19 vaccination and Bell's palsy. Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):5-6. doi:10.1016/S1473-3099(21)00467-9. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34411533; PMCID:PMC8367190

Tabella 24 *l c al o*

	casi totali	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Livello 1	15	6	5	4	0
Livello 2	13	10	3	0	0
Livello 3	194	135	23	32	4
Livello 4	265	185	41	32	7
Sub-totale	487	336	72	68	11
Livello 5	790	588	75	116	11
Totale	1277	924	147	184	22

La maggior parte delle segnalazioni sono state classificate come non casi (livello 5), per presenza di altre cause o per mancanza di sintomatologia motoria. Il numero elevato di casi di partenza è stato determinato dalle modalità di ricerca iniziale allargata ("broad"), che ha incluso anche i casi con termine preferito (PT) parestesia del volto, esclusi successivamente con l'analisi caso per caso e l'applicazione dell'algoritmo della BC. Un totale di 487 segnalazioni rientra nei livelli 1-4, il 70% delle quali ha interessato il vaccino Comirnaty, il 15% Spikevax, il 12% Vaxzevria e il 3% Janssen (Tabella 25).

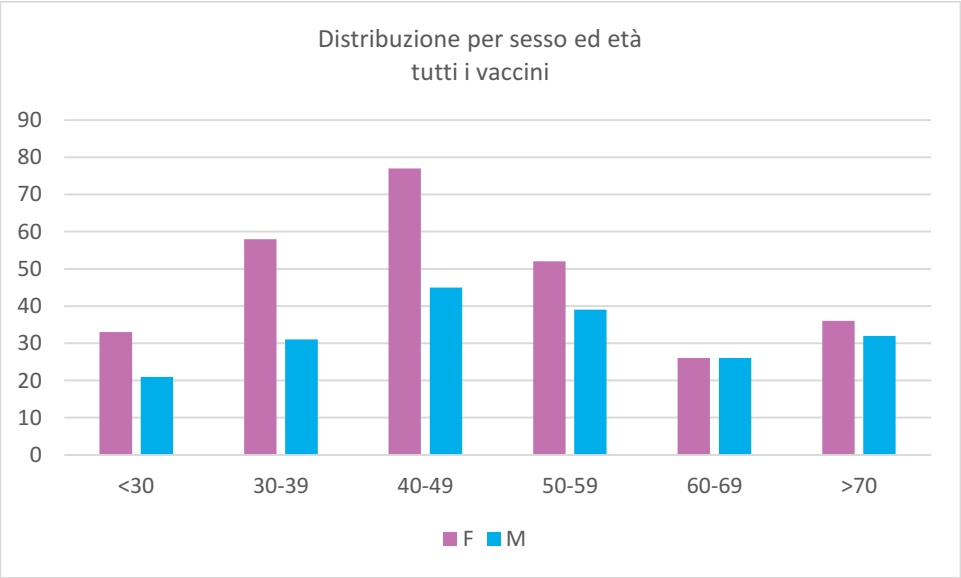
Il 65% dei casi validi (315/487) ha un'insorgenza compresa tra 1 e 7 giorni, il 13% (63/487) tra 8 e 15 giorni, il 12% (57/487) da 15 a 30 giorni, il 6% (29/487) superiore ai 30 giorni, nel 4% (20 casi) il dato non è disponibile. 292/487 casi sono stati considerati gravi (209 altra condizione clinicamente rilevante).

Tabella 25 - *n me*

	casi totali	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Numero di casi (livello 1-4)	487	336	72	68	11
Tasso per 100.000 dosi complessive	0,45	0,45	0,36	0,56	0,73
Segnalazioni dopo prima dose	329	215	46	57	11
Tasso per 100.000 prime dosi	0,68	0,64	0,71	0,87	0,73
Segnalazioni dopo seconda dose	139	107	21	11	-
Tasso per 100.000 seconde dosi	0,31	0,33	0,34	0,19	-
Segnalazioni dopo terza dose	19	14	5	-	-
Tasso per 100.000 terze dosi	0,12	0,15	0,07	-	-
Numero di casi (livello 1-3)	222	151	31	36	4
Tasso per 100.000 dosi complessive	0,20	0,20	0,16	0,29	0,27
Segnalazioni dopo prima dose	152	97	19	32	4
Tasso per 100.000 prime dosi	0,32	0,29	0,29	0,49	0,27
Segnalazioni dopo seconda dose	59	46	9	4	-
Tasso per 100.000 seconde dosi	0,13	0,14	0,14	0,07	-
Segnalazioni dopo terza dose	11	8	3	-	-
Tasso per 100.000 terze dosi	0,07	0,09	0,04	-	-

Si osservano sia per l'aggregazione 1-4 B☾ che 1-3 B☾ tassi più alti dopo le prime dosi rispetto alle seconde dosi, per tutti i vaccini considerati. I tassi sono progressivamente più bassi passando dalla prima alla terza dose. Nel gruppo 1-4 B☾, i tassi di segnalazione più elevati sono stati osservati nelle donne di età compresa fra 40 e 49 anni, mentre dopo i 60 anni i tassi tra uomini e donne sono sovrapponibili (Figura 20). Tale dato è confermato anche nel sottogruppo 1-3 B☾.

Figura 20 *- ame*



SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è una polineuropatia infiammatoria acuta, definita anche poliradicolonevrite infiammatoria acuta demielinizzante o paralisi ascendente, causata da un interessamento dei nervi periferici dovuto a un'infiammazione delle guaine che rivestono le fibre nervose (guaine mieliniche) o delle fibre nervose stesse. Le principali caratteristiche cliniche sono la paralisi flaccida bilaterale, classicamente con un andamento ascendente a partire dalle estremità fino ai muscoli respiratori, i riflessi osteotendinei ridotti o assenti e l'intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e il picco della paralisi tra 12 ore e 28 giorni. Possono essere presenti anche segni e sintomi di interessamento dei nervi cranici e disturbi sensitivi in assenza di alterazioni del livello di coscienza, di segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale e di cause alternative di paralisi periferica[133]. La sindrome di Miller Fisher (MF) è una variante più rara della GBS, caratterizzata dalla paralisi dei nervi cranici, soprattutto quelli deputati al movimento degli occhi (oftalmoparesi), atassia e riduzione dei riflessi osteo-tendinei, di solito senza debolezza agli arti. Le sindromi di GBS e MF possono presentarsi in sovrapposizione[134].

Nella popolazione generale, la GBS e le sue varianti si presentano con una frequenza variabile tra 1,1/100.000 e 1,8/100.000 ma aumenta con l'età e dopo i 50 anni va da 1,7/100.000 a 3,3/100.000 [135, 136]. Inoltre, si evidenziano differenze tra uomini e donne, con una maggiore incidenza nei primi: 2.30 (95% CI 1.99-2.60) negli uomini e 1.41 (95% CI 1,18-;1,64) nelle donne. I principali fattori di rischio includono, quindi, l'età, il sesso, l'area geografica, la presenza di alcune comorbidità (in particolare alcune neoplasie come i linfomi) e le infezioni sia virali che batteriche. Una pregressa infezione respiratoria o gastrointestinale è riportata come fattore scatenante in circa i due terzi dei casi, in particolare infezioni da Campylobacter jejuni, CMV, EBV, Influenza, HIV, Enterovirus D68, Mycoplasma pneumoniae, Hepatitis E, Zika e Chikungunya. La stessa infezione da SARS-CoV-2 è stata associata a un maggiore rischio di eventi avversi neurologici tra cui anche la GBS. Nei 28 giorni successivi al tampone positivo il rischio di GBS è di 5,25 (95% CI: 3,00–9,18)[137].

Alcuni vaccini sono stati associati all'insorgenza di GBS, tuttavia il nesso causale è stato escluso nella maggior parte dei casi. Riguardo al vaccino antinfluenzale stagionale, gli studi condotti hanno fornito risultati contrastanti[138, 139, 140]. Il rischio assoluto legato alla vaccinazione rimane attualmente molto basso e non modifica il positivo rapporto beneficio/rischio. Studi condotti in materia suggeriscono che la GBS post-vaccinazione si sviluppi in modo analogo a quanto succede nella forma post-

---

[133] Willison HJ et al. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016; 388: 717–727.

[134] Wakerley BR et al. On behalf of GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. Nat Rev Neurol. 2014; 10 (9): 537-44.

[135] Sejvar JJ et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2011; 36 (2): 123-33.

[136] Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione, Agenzia Italiana del Farmaco, 2016 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_1.pdf

[137] Patone M, Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021; 27 (12): 2144-2153.

[138] Langmuir AD et al. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. Am J Epidemiol. 1984; 119 (6): 841-79.

[139] Grave C. et al, Seasonal influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: A self-controlled case series study. Neurology. 2020; 94 (20): e2168-e2179.

[140] Stratton KR et al. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. JAMA. 1994; 271 (20): 1602-5.

infettiva, ovvero una reazione immunitaria crociata dei linfociti T tra gli antigeni virali e quelli di diversi tessuti umani, ma il dato necessita di ulteriori conferme[141].

Per quanto riguarda i vaccini per COVID-19, la GBS rientra fra gli eventi avversi di speciale interesse della lista prioritaria definita dal Brighton Collaboration Group/SPEAC ed è stata costantemente monitorata nei precedenti Rapporti . In data 11 agosto 2021, l'EMA ha emanato una comunicazione di sicurezza in cui venivano riportate le conclusioni del PRAC relative alla possibile associazione fra COVID-19 Vaccine Janssen e GBS, a seguito delle quali l'evento è stato incluso nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) come effetto indesiderato molto raro, ovvero con una incidenza inferiore a 1 su 10.000[142]. Allo stesso modo, in data 8 settembre 2021, le stesse conclusioni sono state raggiunte per il vaccino Vaxzevria, le cui informazioni sul prodotto sono state aggiornate in maniera analoga[143]. La presenza di questo rischio, estremamente basso, non ha modificato il rapporto beneficio/rischio di entrambi questi vaccini che resta ampiamente favorevole. Come riportato da EMA, inoltre, non ci sono al momento evidenze di associazione tra i vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax e la GBS[144]. Il possibile meccanismo fisiopatologico alla base di questa associazione non è ancora del tutto noto ma sembra essere sovrapponibile a quello osservato per altri vaccini[145].

Gli studi di farmacovigilanza hanno osservato un aumento del rischio di GBS nei 42 giorni successivi alla vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen, con un rapporto di rischio di 4,18 (95% CI, 3,47-4,98) e un rischio assoluto di circa 8.36 casi per 100.000 anni persona[146]. Il tasso di GBS dopo la vaccinazione con Vaxzevria variava da 1,8 a 53,2 casi/1 milione di dosi[147], con valori inferiori a quelli del tasso di base per la patologia. I dati relativi ai vaccini a mRNA sono invece contrastanti fra i vari studi. L'incidenza riportata è in generale bassa (1,8/1.000.000 dosi somministrate)[148] e sembra essere inferiore a quella osservata dopo vaccinazione antinfluenzale[149]. Tuttavia, una recente revisione sistematica della letteratura con analisi dei dati VAERS (inseriti fino a maggio 2021) ha evidenziato una più frequente segnalazione di GBS per i vaccini a mRNA, ma questo dato va interpretato con cautela, non essendo rapportato alle effettive dosi somministrate[150]. Analogamente una revisione condotta in Cina ha evidenziato un potenziale aumento del rischio sia per i vaccini a mRNA che a vettore virale[151].

---

[141] Principi N et al. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. Vaccine. 2019; 37 (37): 5544-5550.

[142] EMA. COVID-19 vaccine safety update. Vaccine Janssen. 11/08/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf

[143] EMA. COVID-19 vaccine safety update. VAXZEVRIA AstraZeneca. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf

[144] EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect. 22/07/2021. https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barre-syndrome-listed-very-rare-side-effect

[145] Finsterer J. Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand. 2022 Jan. Epub 2021 Nov 8.

[146] Woo EJ et al. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. JAMA. 2021; 326 (16):1606-1613.

[147] Shao SC et al. Guillain- Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. Emerg Infect Dis. 2021; 27 (12): 3175-3178.

[148] García-Grimshaw M et al. Guillain-Barré syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. Clin Immunol. 2021 Sep; 230:108818.

[149] Kim MS, Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. J Med Virol. 2021; 10.1002/jmv.27424.

[150] Lahoz Fernandez PE et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review. Acta Neurol Scand. 2021; DOI: 10.1111/ane.13575

[151] Yue Chen et al. "New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination", Immunology. 2022; 169:1

li studi osservazionali condotti finora confermano l'aumentato rischio di GBS con i vaccini Vaxzevria (IRR a 1-28 gg dopo la vaccinazione tra 2,04; 95% CI: 1,60–2,60 e 2,32; 95% CI: 1,08–5,02)[152] e Janssen (incidenza di GBS nei 21 giorni dopo vaccinazione di 34,6 casi/100.000 persone/anno, sostanzialmente più alto del background rate di 1-2/100.000 persone/anno)[153]. Non è stato confermato invece un aumento del rischio per i vaccini a mRNA [RR 0,70 (0,22-2,31)][154]. È stata osservata un'incidenza di GBS nei 21 giorni successivi alla vaccinazione con vaccini a mRNA di circa 1,4 casi/100.000 persone/anno, molto simile a quella riportata nella popolazione generale, con un rischio relativo di base emerso dal confronto con i dati ottenuti sul rischio di GBS dopo vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen pari a 20,56 (95% CI: 6,94 – 64,66). Questo dato al momento è stato pubblicato come pre-print e deve essere confermato dalla revisione dello studio.
Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tutte le segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale che contenevano i termini preferiti riportati nella Standardized MedDRA Query (SMQ) della terminologia MedDRA "Sindrome di Guillain-Barré", che include anche le varianti. Inoltre, sono state verificate tutte le schede contenenti termini relativi alle neuropatie, alle radicolopatie e ad alcuni sintomi specifici come paralisi ascendente, insufficienza respiratoria e parestesie, al fine di individuare eventuali casi non correttamente codificati. In questo modo, sono state individuate tutte le segnalazioni relative a casi di presunta GBS o sue varianti, compresi quelli con diagnosi finale non confermata o di altra patologia e i casi dubbi. Tutte le segnalazioni così estratte sono state sottoposte alla valutazione indipendente di tre esperti in vaccinovigilanza e classificati secondo la definizione di caso del Brighton Collaboration Group, formulata in base alle evidenze dell'esame obiettivo, ai risultati dell'esame elettrofisiologico e ai dati di laboratorio. In base a questi criteri, i casi sono stati classificati come definiti (livello 1), probabili (livello 2), possibili (livello 3), sospetti (livello 4) e non casi. Affinché un caso di GBS possa dirsi definito, la diagnosi clinica basata sui sintomi tipici (paralisi bilaterale degli arti, riflessi osteotendinei ridotti/assenti o paresi dei muscoli oculari e atassia per la variante MFS) e sull'insorgenza acuta con rapido decorso deve essere confermata dall'evidenza di un ritardo della conduzione dello stimolo elettrico lungo i nervi periferici all'elettromiografia o di un aumento delle proteine senza aumento delle cellule nel liquor prelevato con puntura lombare (dissociazione albumino-citologica), in assenza di altre possibili cause di paralisi flaccida. La diagnosi è probabile se il quadro clinico non è confermato dall'esame del liquor o in presenza di reperti suggestivi ma non caratteristici e possibile se il quadro clinico è caratteristico sia per sintomi che per modalità di esordio e andamento ma manca l'esito della valutazione con elettromiografia. I casi in cui è riportata solo la diagnosi o un quadro clinico suggestivo ma le informazioni sono insufficienti a definire uno dei livelli precedenti sono sospetti. Se il quadro clinico non è chiaro, è stata accertata la presenza di un'altra causa dei sintomi o gli esami diagnostici sono negativi, l'evento viene definito "non caso"[155]. Una volta stabilito il livello di definizione di caso, ogni evento è stato inoltre valutato in termini di tempo di insorgenza dalla vaccinazione.

[152] Patone M, J. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021; 27 (12): 2144-2153.
[153] Hanson K.E. et al. Guillain-Barré Syndrome after COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink, unpublished
[154] Klein NP. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021 Oct 12;326(14):1390-1399.
[155] Sejvar JJ et al.; Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2011; 29 (3): 599-612.

Analisi dei dati della RNF

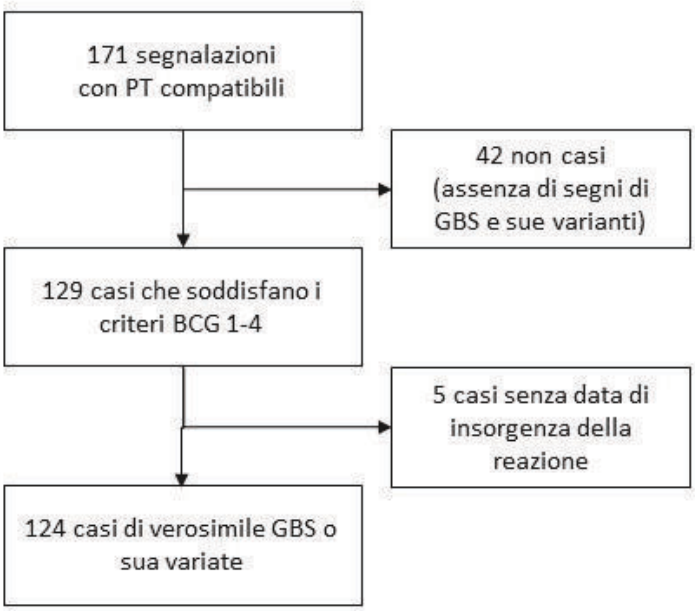
Al 26 dicembre 2021, con la suddetta metodologia, sono state identificate complessivamente 171 segnalazioni di presunta BS o sue varianti, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, da sottoporre alla valutazione secondo la definizione del Brighton Collaboration roup (Ttabella 26).

Tabella 26 *l e*

	Totale	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Livello 1	55	11	6	26	12
Livello 2	20	6	3	9	2
Livello 3	7	3	1	3	0
Livello 4	47	17	6	18	6
Sub-totale	129	37	16	56	20
Livello 5	42	20	6	14	2
Totale	171	57	22	70	22

Complessivamente, sono stati definiti come BS e sue varianti 129 casi (37 dopo Comirnaty, 16 dopo Spikevax, 56 dopo Vaxzevria e 20 dopo COVID-19 Vaccine Janssen). Nelle 42 segnalazioni definite come "non caso" (livello 5), le indagini diagnostiche effettuate (esami ematochimici, elettromiografia, esame del liquor e neuroimmagini) hanno escluso i reperti caratteristici o la presenza di segni suggestivi di BS e sue varianti.
Rispetto al totale dei casi, ulteriori 5 segnalazioni sono state escluse perché non era nota la data di insorgenza della reazione (Figura 21).

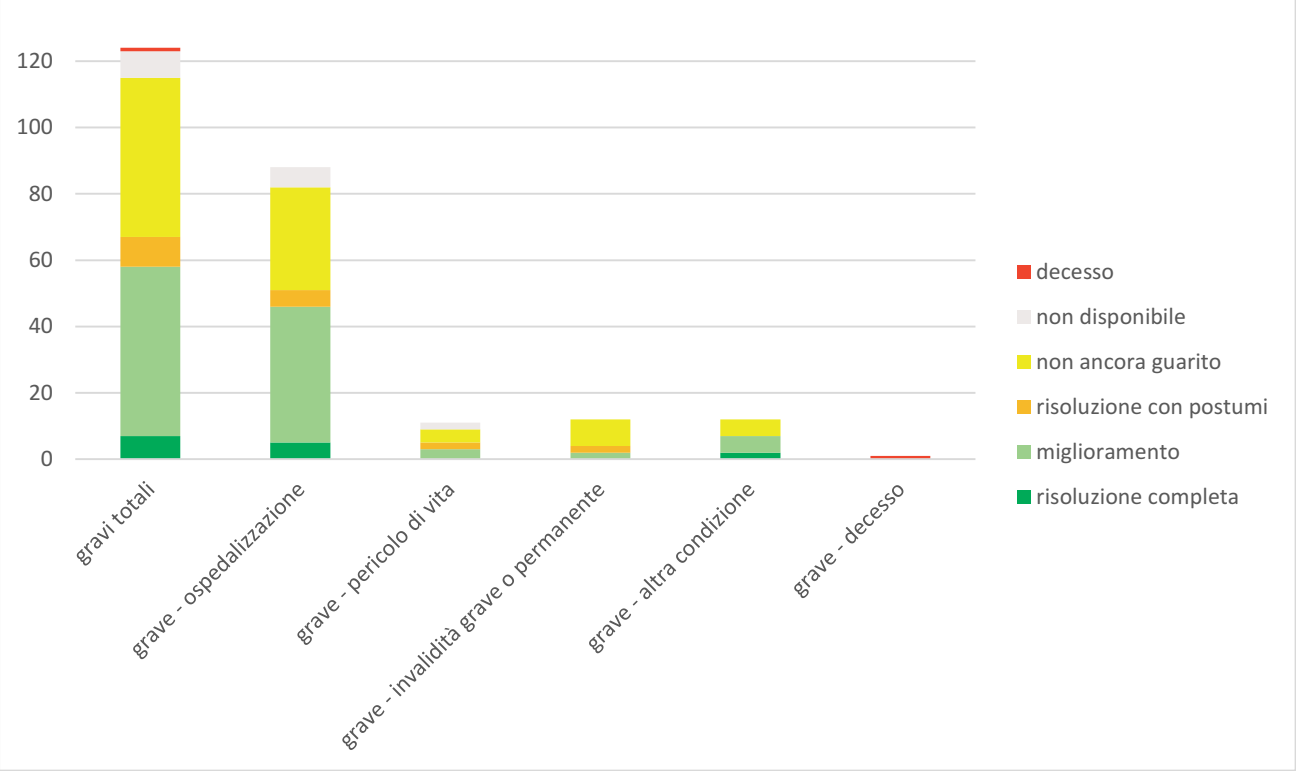
Figura 21 *e*



L'analisi dei 124 casi di GBS e sue varianti considerati ha evidenziato un intervallo medio tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi di circa 17 giorni (mediana 13 giorni), con la maggior parte delle segnalazioni (63% circa) che riporta la comparsa dei sintomi entro 15 giorni dalla vaccinazione e comunque entro i 42 giorni della finestra temporale di rischio osservata per altri vaccini (92%).

Tutte le segnalazioni sono state inserite come gravi, di cui il 71% come ospedalizzazione, il 9% come pericolo di vita, il 9,6% come invalidità grave o permanente, il 9,6% come altra condizione clinicamente rilevante e lo 0,8% come decesso. L'unico caso fatale segnalato è relativo a un uomo di 56 anni con sottostante malattia autoimmune, deceduto a seguito di problematiche sistemiche 3 mesi dopo il miglioramento della reazione avversa. Il nesso di causalità al momento è indeterminato, in attesa delle ulteriori informazioni richieste al segnalatore. Complessivamente, il 56% degli eventi si è risolto o è migliorato già al momento della segnalazione, mentre nell'8% si è risolto con postumi (comprese le indagini diagnostiche di follow-up) e nel 27% dei casi il paziente risultava non ancora guarito (l'esito non è disponibile in circa il 9% delle segnalazioni), come riportato nella Figura 22.

Figura 22 *a*



La quasi totalità delle segnalazioni proviene da medico (73% circa) e come segnalazione spontanea (93% circa), mentre il 5% dei casi è stato individuato da progetti di farmacovigilanza attiva (il 2% dei casi circa è stato inserito come altro).

Nella Tabella 27 sono riportati i tassi di segnalazione dei casi di GBS e sue varianti per tipologia di vaccino, considerando sia tutti i casi (livello 1-4) che i soli casi definiti, probabili e possibili (livello 1-3).

Tabella 27 *an i* *agg a i*

	casi totali	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Numero di casi (livello 1-4)	124	36	15	54	19
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	1,1	0,4	0,7	4,4	12,6
Segnalazioni dopo prima dose	90	15	8	48	
Tasso per 1.000.000 prime dosi	1,8	0,4	1,2	7,3	
Segnalazioni dopo seconda dose	32	21	5	6	
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	0,7	0,6	0,8	1,1	
Segnalazioni dopo terza dose	2		2		
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,1		0,2		
Numero di casi (livello 1-3)	82	20	10	38	14
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	0,7	0,3	0,5	3,1	9,3
Segnalazioni dopo prima dose	59	7	5	33	
Tasso per 1.000.000 prime dosi	1,2	0,2	0,7	5,1	
Segnalazioni dopo seconda dose	22	13	4	5	
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	0,5	0,4	0,6	0,8	
Segnalazioni dopo terza dose	1		1		
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,1		0,1		

Il tasso di segnalazione complessivo relativo a tutti i casi e tutti i vaccini è di circa 1 BS ogni 1.000.000 di dosi somministrate (1 caso ogni 1.500.000 dosi circa se si considerano i soli casi di livello 1-3), di molto inferiore al dato di incidenza della patologia nella popolazione generale. I valori più elevati sono stati osservati con i vaccini a vettore virale (4,4/1.000.000 per Vaxzevria e 12,6/1.000.000 per COVID-19 Vaccine Janssen) rispetto ai vaccini a mRNA (0,4/1.000.000 per Comirnaty e 0,7/1.000.000 per Spikevax). Questi dati sono in generale più bassi di quelli riportati in letteratura e inferiori all'incidenza della malattia nella popolazione generale, nonostante il dato di buona qualità con descrizioni dettagliate, come confermato dalle elevate percentuali di casi classificati al Brighton di livello 1 (quasi il 70% del totale dei casi presi in analisi). Queste differenze sono in parte attribuibili alla diversa esposizione per età e sesso ai vari vaccini e più in generale, alle differenze in termini di dimensione del campione rispetto alle altre valutazioni di farmacovigilanza (popolazione vaccinata in Italia rispetto alla popolazione vaccinata in Europa). Indipendentemente da ciò, si conferma la disproporzione di casi fra vaccini a vettore virale (in particolare, COVID-19 Vaccine Janssen) e vaccini a mRNA, confermando la buona sensibilità del sistema nazionale nel cogliere segnali di sicurezza.

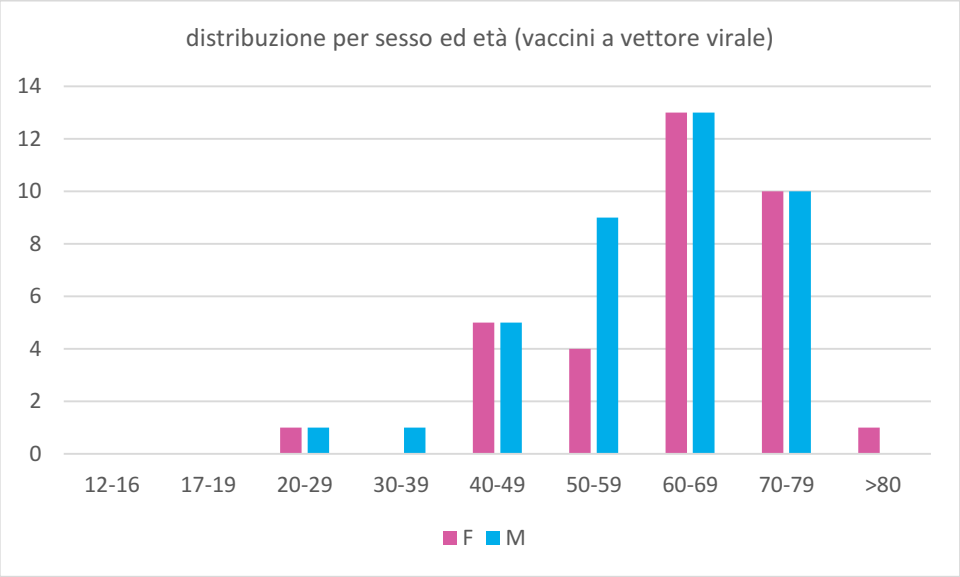
In base al numero di dose, il tasso di segnalazione relativo al vaccino Vaxzevria è più elevato dopo la prima dose (circa 7/1.000.000 prime dosi somministrate) che dopo seconda dose (circa

1,1/1.000.000 di prime dosi somministrate), anche considerando i soli casi definiti, possibili e probabili, seppur con tassi inferiori (rispettivamente circa 5/1.000.000 di prime dosi e circa 1/1.000.000 di seconde dosi).

Per i vaccini a mRNA, il tasso di segnalazione dopo seconda dose di Comirnaty appare più alto che dopo prima dose, mentre non sono state osservate differenze significative fra prima e seconda dose di Spikevax. Considerando la distanza relativamente ravvicinata tra le dosi per i vaccini a mRNA (da almeno 21 fino al massimo a 42 giorni) e la finestra temporale di insorgenza per la BS (42 giorni), questo dato va però interpretato con cautela. Infatti, queste tempistiche rendono difficile stabilire se i casi insorti dopo la seconda dose siano effettivamente imputabili al richiamo o non siano invece temporalmente correlati con la prima dose.

Nella Figura 23 è riportata la distribuzione dei tassi di segnalazione complessivi di tutti i casi di BS per i vaccini a vettore virale, in base alla classe d'età e al sesso.

Figura 23 *e*



Le segnalazioni aumentano all'aumentare dell'età, con un picco fra 60 e 69 anni, senza differenze significative fra i sessi se non per un lieve aumento nel sesso maschile. Questo andamento è sovrapponibile a quello osservato in letteratura sia nella popolazione generale che nella popolazione vaccinata.

MIOCARDITI E PERICARDITI

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Basilicata, Campania e Sardegna e del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione pre-clinica dei farmaci (Istituto Superiore di Sanità)

Le miocarditi e le pericarditi sono malattie infiammatorie che interessano rispettivamente il muscolo cardiaco (miocardio) e il foglietto che riveste il cuore (pericardio), in assenza di cause ischemiche. Entrambe le condizioni possono manifestarsi con sintomi simili (dolore toracico, mancanza di respiro e palpitazioni) e possono anche sovrapporsi fra loro (miopericardite o perimiocardite)[156, 157].

Nella popolazione generale si osservano ogni anno circa 10-20 nuovi casi di miocarditi e fino a circa 28 nuovi casi di pericardite ogni 100.000 persone, con una frequenza maggiore nei maschi giovani (16-65 anni)[158, 159]. Le miocarditi associate a vaccinazione sono un evento estremamente raro (circa lo 0,1% di 620.000 report presenti nel VAERS statunitense, in un arco temporale di 18 anni)[160], al momento associate solo al vaccino con virus attenuato del vaiolo[161]. Più frequentemente, invece, le miocarditi e le pericarditi riconoscono una causa infettiva accertata o presunta, soprattutto adenovirus, enterovirus, virus influenzali e coronavirus, compreso il SARS-CoV-2. Infatti, in circa il 12%-20% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 e circa l'1%-3% dei giovani atleti guariti dall'infezione hanno evidenza di danno cardiaco[162]. Inoltre, miocardite e pericardite rientrano fra le manifestazioni della sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini e nei giovani con COVID-19[163].

Per tale motivo, entrambi gli eventi sono stati inseriti nella lista prioritaria degli eventi avversi di speciale interesse da monitorare sia nel pre- che nel post-marketing dei vaccini COVID-19, sviluppata dal Brighton Collaboration Group e dal Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC)[164] e valutati nei rapporti mensili di sicurezza (Monthly Summary Safety Reports) dal PRAC dell'EMA, come da requisito base per i piani di gestione del rischio (Risk Management Plan - RMP) di tutti i vaccini per COVID-19[165].

Nel corso di questa attività di monitoraggio, ad aprile 2021 il PRAC ha iniziato una revisione dei casi di pericardite e miocardite segnalati dopo vaccinazione con vaccini a mRNA nello spazio economico europeo (EEA) e in tutto il mondo. Le conclusioni di questa prima fase di valutazione, pubblicate il 9 luglio 2021 evidenziavano una possibile associazione fra la somministrazione dei vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax e casi molto rari di miocardite e pericardite con frequenza non nota,

---

156 Tschöpe C et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol 2021;18: 169-93.

157 Adler Y et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 2015; 36 (42): 2921–2964.

158 Forouzanfar MH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013.Lancet. 2015; 386: 743–800

159 Imazio M et al. Acute and recurrent pericarditis. Cardiol Clin 2017; 35: 505–513.

160 Su JR et al. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2018. Vaccine 2021; 39: 839-45.

161 Cassimatis DC et al. Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 1503-1510

162 Clerkin KJ et al. COVID-19 and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141: 1648–1655.

163 Most ZM et al. Striking similarities of multisystem inflammatory syndrome in children and a myocarditis-like syndrome in adults: overlapping manifestations of COVID-19. Circulation. 2021; 143: 4–6.

164 SPEAC - Safety Platform for Emergency vACcines. SO2-D2.1.2 Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update December 2020. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update_V1.3.pdf

165 EMA/PRAC/234052/2021. Consideration on core requirements for RMPs of COVID19 vaccines. coreRMP19 guidance v2.0. 10 June 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmps-covid-19-vaccines_en.pdf

soprattutto entro 14 giorni dalla vaccinazione, nei giovani adulti di sesso maschile e più spesso dopo la seconda dose ma i benefici della vaccinazione continuano a superare i rischi. Queste nuove informazioni sono state inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di entrambi i vaccini e sono state fornite indicazioni su questi eventi ai pazienti e agli operatori sanitari attraverso una Nota Informativa Importante[166].

Il segnale è stato successivamente rivalutato alla luce dei risultati di due studi epidemiologici europei, condotti uno nell'ambito di un registro di pazienti affetti da miocardite e pericardite nei paesi scandinavi (non ancora pubblicato), l'altro sui dati del sistema sanitario nazionale francese (Epi-phare)[167]. Entrambi gli studi hanno confermato le precedenti conclusioni del PRAC ma hanno permesso di aggiornare la reale frequenza di questi eventi da "non nota" a "molto rara" (fino a una persona vaccinata su 10.000)[168].

Anche il Comitato Consultivo per le Vaccinazioni del Centro per il Controllo delle Malattie statunitense (CDC Advisory Committee on Immunization Practices) giungeva alle stesse conclusioni, in base all'evidenza di un numero di casi segnalati superiore all'atteso, prevalentemente nel sesso maschile e dopo la seconda dose, con un tasso di segnalazione nei soggetti fino a 39 anni di circa 12,6 casi ogni 1.000.000 di seconde dosi somministrate[169]. Dati sovrapponibili sono stati inoltre riportati dal Ministero della Salute israeliano, che ha descritto un eccesso di segnalazioni per miocardite entro i 30 giorni successivi alla somministrazione dei vaccini a mRNA, soprattutto dopo la seconda dose e nei maschi giovani (fino a 30 anni)[170].

La maggior parte degli studi finora effettuati confermano in linea generale le conclusioni della procedura di segnale al PRAC e degli approfondimenti di farmacovigilanza condotti negli Stati Uniti e in Israele e sono riportati di seguito:

- Barda et al, NEJM 2021: studio osservazionale israeliano su una popolazione di età superiore ai 16 anni e vaccinata con Comirnaty che ha riscontrato un eccesso di rischio di miocardite compreso fra 1 e 5 eventi ogni 100.000 persone dopo la somministrazione di questo vaccino[171];
- Wittberg et al, NEJM 2021: studio successivo al precedente degli stessi autori che ha meglio caratterizzato il rischio di miocardite, con un'incidenza stimata di circa 2,13 casi per 100.000 persone e una maggiore incidenza nei maschi di età compresa fra 16 e 29 anni[172];
- Mevorach et al NEJM 2021: studio retrospettivo israeliano su database di cartelle cliniche che ha evidenziato una bassa incidenza di miocardite nella popolazione vaccinata e una associazione con Comirnaty, in particolar modo dopo la seconda dose e nei soggetti giovani di sesso maschile, con quadri clinici nella maggior parte classificati come lievi[173];

[166] https://www.aifa.gov.it/it/-/vaccini-a-mrna-anti-covid-19-comirnaty-e-spikevax-rischio-di-miocardite-e-di-pericardite
[167] Epi-phare. Myocardite et péricardite après la vaccination Covid-19. https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/
[168] https://www.aifa.gov.it/it/-/aggiornamento-sul-rischio-di-miocardite-e-pericardite-con-vaccini-mrna
[169] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html
[170] Israel Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 (including). https://www.gov.il/en/departments/news/010620 21-03
[171] Barda, N. et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N. Engl. J. Med. 2021; 385: 1078–1090
[172] Witberg, G. et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. N. Engl. J. Med. 2021; 385: 2132-2139
[173] Mevorach, D. et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021; 385:2140-2149

- Simone et al JAMA Internal Medicine 2021: studio osservazionale sul database sanitario del Kaiser Permanente Southern California su una popolazione di età superiore ai 18 anni con almeno 1 dose di vaccino a mRNA, che ha osservato una frequenza rara della miocardite dopo vaccinazione, con un'incidenza di circa 5,8 casi ogni 1.000.000 di seconde dosi somministrate, più evidente nei giovani di sesso maschile[174];
- Diaz et al JAMA 2021: studio su coorte di vaccinati che ha evidenziato un aumento dell'incidenza di forme lievi di miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione con vaccini a mRNA, più evidente dopo la seconda dose e nei soggetti di sesso maschile, con un tempo mediano di insorgenza di circa 3,5 giorni e un diversa distribuzione per età in base alla quale la miocardite interessa soggetti più giovani (età mediana: 36 anni) rispetto alle pericarditi (età mediana: 59 anni)[175];
- Li et al J Pers Med 2021: studio osservazionale sui dati del VAERS con un approccio di estrazione dei dati a tipo studio su popolazione che riporta una frequenza rara di miocardite e pericardite dopo vaccinazione, con un'incidenza di 5,98 casi per milione di dosi somministrate; i vaccini a mRNA ma non quelli a vettore virale erano associati a un rischio aumentato di miocardite e pericardite che risultava più elevato nei maschi giovani (fino a 24 anni di età) e dopo la seconda dose[176];
- Husby et al BMJ, 2021: studio su coorte di vaccinati di età superiore ai 2 anni che ha evidenziato un incremento contenuto del rischio di miocardite/miopericardite in entrambi i sessi a seguito di vaccinazione con Spikevax e nelle donne a seguito di vaccinazione con Comirnaty, prevalentemente nella popolazione giovane (fino a 39 anni)[177];
- Patone et al Nature Medicine, 2021: studio self controlled sulla popolazione vaccinata di età uguale o superiore a 16 anni che ha osservato un aumento del rischio di miocardite nei 28 giorni successivi alla prima dose di vaccino a vettore virale e alla prima e seconda dose dei vaccini a mRNA, soprattutto nella popolazione fino a 40 anni, a fronte di un maggior incremento del rischio di miocardite, pericardite e aritmia cardiaca associato all'infezione da SARS-CoV-2[178].

I meccanismi alla base di questa associazione non sono al momento del tutto noti. In base al decorso clinico, alcuni autori hanno ipotizzato che la miocardite e la pericardite associate ai vaccini a mRNA possano essere causate da una risposta infiammatoria simile alle reazioni di ipersensibilità o possano dipendere da un fenomeno autoimmune[179] o un meccanismo di mimetismo molecolare, come già osservato in precedenza con il vaccino contro il vaiolo, per il quale la relazione causale è nota[180]. La

[174] Simone, A. et al. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older. JAMA Intern. Med 2021; 181 (12): 1668-1670.
[175] Diaz A et al. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. JAMA. 2021; 326 (12): 1210–1212.
[176] Li M et al. Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Inequalities in Age and Vaccine Types. J Pers Med. 2021;11 (11):1106.
[177] Husby et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population-based cohort study. BMJ 2021;375:e068665
[178] Patone M et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021; https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0.
[179] Hajjo R et al. Shedding the Light on Post-Vaccine Myocarditis and Pericarditis in COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccine Recipients. Vaccines (Basel). 2021; 9 (10): 1186.
[180] Bozkurt B et al. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation. 2021; 144 (6): 471-484.

diversa frequenza osservata per età e sesso potrebbe dipendere dagli aumentati livelli di citochine infiammatorie in epoca puberale e dal diverso ruolo pro-infiammatorio del testosterone nei maschi e antinfiammatorio degli estrogeni nelle donne[181].

Sorveglianza attiva post-marketing delle miocarditi/pericarditi associate ai vaccini mRNA nella popolazione di età 12-39 anni in Italia: studio multi-database con disegno self-controlled case series

Con l'emergere del segnale di miocardite/pericardite e vaccini mRNA dai sistemi di farmacovigilanza è stato condotto un approfondimento nell'ambito di uno studio osservazionale post-marketing multicentrico di "*E o c* ", coordinato dal Centro nazionale per la Ricerca e la Valutazione Pre-clinica e Clinica del Farmaco dell'ISS e dalla Area Vigilanza Post-Marketing dell'AIFA, che ha tra gli obiettivi quello di stimare la associazione tra i vaccini anti-COVID-19 ed eventi di particolare interesse legati alla vaccinazione (AESI).

La popolazione in studio ha incluso 2.861.809 persone di età compresa tra 12 e 39 anni vaccinate con vaccini a mRNA tra il 27 dicembre 2020 e il 30 settembre 2021 nelle Regioni: Lombardia, Veneto, Friuli Venezia-Giulia e Lazio. L'evento di interesse è rappresentato da una prima diagnosi di miocardite/pericardite identificata attraverso gli archivi di ricovero ospedalieri o di accesso al pronto soccorso.

Lo studio si basa su una coorte dinamica di tipo multi-database, che fa uso di un applicativo open-source (TheShinISS) per la conduzione di analisi distribuite a livello regionale attraverso l'uso di archivi di dati amministrativi. Le incidenze relative (IR) di miocardite/pericardite in persone vaccinate con vaccini mRNA sono state stimate con un disegno di studio *S* , basato su un modello di regressione condizionale di Poisson. Il periodo di rischio è stato definito come 0-21 giorni dopo la prima o la seconda dose della vaccinazione e successivamente suddiviso in intervalli di tempo predefiniti (0-7, 8-14, 15-21). Il periodo di confronto è il periodo di osservazione al di fuori del periodo di rischio. Sono state condotte analisi per sottogruppi di età (12-17, 18-29, 30-39 anni), genere e brand del vaccino.

Durante il periodo in studio sono stati rilevati 441 ricoveri ospedalieri o visite al pronto soccorso con una diagnosi di miocardite e/o pericardite. Tra i vaccinati con Comirnaty (n. 2.405.759; 84%) sono stati registrati 346 eventi. Nell'intervallo 0-7 giorni dalla vaccinazione è stata stimata una associazione dopo la seconda dose di vaccino (IR=3,39; Intervallo di confidenza [IC] 95%: 2,02-5,68; Casi in Eccesso [CE]=0,8 per 100.000 vaccinati). Non si osservano differenze nelle incidenze relative tra uomini e donne; dopo la seconda dose le IR erano, rispettivamente: 3,45 (IC 95%: 1,78-6,68; CE=1,0 per 100.000 vaccinati) e 3,38 (IC 95%: 1,47-7,74; CE=0,7 per 100.000 vaccinati). Nelle classi di età 12-17 e 18-29 le IR erano, rispettivamente 5,74 (IC 95%: 1,52-21,72; CE=0,7 per 100.000 vaccinati) e 4,02 (IC 95%: 1,81-8,91; CE=1,1 per 100.000 vaccinati).

Per quanto riguarda Spikevax (n. 456.050; 16%), sono stati osservati 95 eventi di miocarditi/pericarditi. Nei primi 7 giorni dalla vaccinazione è stata stimata una associazione con la prima (IR=6,55; IC 95%: 2,73-15,72; CE=2,0 per 100.000 vaccinati) e la seconda dose di vaccino

[181] Viveiros A et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021, 320 (1).

(IR=7,59; IC 95%: 3,26-17,65; CE=5,5 per 100.000 vaccinati). Tale associazione rimane statisticamente significativa tra gli uomini dopo la prima dose (IR=12,28; IC 95%: 4,09-36,83; CE=3,8 per 100.000 vaccinati) e dopo la seconda dose (IR=11,91; IC 95%: 3,88-36,53; CE=8,8 per 100.000 vaccinati). Nella classe di età 18-29 anni, dopo la prima e la seconda dose si stimano, rispettivamente, incidenze relative di 7,58; (IC 95%: 2,62-21,94; CE=3,5 per 100.000 vaccinati) e 9,58 (IC 95%: 3,32-27,58; CE=8,3 per 100.000 vaccinati). Nella classe di età 30-39 anni le incidenze relative erano di 6,57 (IC 95%: 1,32-32,63) e 5,87 (IC 95%: 1,34-25,74) rispettivamente negli intervalli 0-7 giorni dopo la prima dose e 7-14 giorni dopo la seconda dose, corrispondenti a 1,0 CE per 100.000 vaccinati.
Questo studio condotto su un'ampia popolazione di vaccinati in Italia conferma l'eccesso di rischio di miocardite e pericardite associato ai vaccini a mRNA, in particolare nei maschi giovani e dopo la vaccinazione con Spikevax, soprattutto dopo la seconda dose.

Analisi dei dati della RNF

L'estrazione dei casi dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha utilizzato tutti i termini preferiti relativi a miocardite, miopericardite, pericardite e perimiocardite. Inoltre, sono state verificate tutte le schede contenenti termini relativi a cardiopatie/cardiomiopatie non ischemiche, insufficienza cardiaca e scompenso, aumento della troponina, alterazioni dell'ECG, dispnea, dolore/oppressione toracica e alterazioni del ritmo cardiaco. In questo modo, sono state individuate tutte le segnalazioni relative a casi di presunta miocardite e pericardite, compresi quelli con diagnosi finale non confermata o di altra patologia e i casi dubbi. Tutte le segnalazioni così estratte sono state sottoposte alla valutazione indipendente di tre esperti in vaccinovigilanza e classificati secondo la definizione di caso del Brighton Collaboration Group, formulata in base alle evidenze dell'esame obiettivo, ai dati di laboratorio, alla diagnostica per immagini e all'indagine bioptica. In base a questi criteri, i casi sono stati classificati come definiti (livello 1), probabili (livello 2), possibili (livello 3), sospetti (livello 4) e non casi. Affinché un caso di miocardite o di pericardite possa dirsi definito, la diagnosi clinica basata sui sintomi tipici (dispnea, palpitazioni, dolore toracico di probabile origine cardiaca) deve essere confermata dall'esame bioptico/autoptico o da reperti peculiari alle indagini diagnostiche specifiche (soprattutto RM cardiaca, ecocardiografia o ECG). La diversa combinazione di sintomi più o meno specifici in presenza di reperti suggestivi di miocardite o pericardite alle indagini diagnostiche specifiche o accessorie definiscono le diagnosi probabile e possibile in base all'accuratezza delle informazioni disponibili. Il caso viene definito sospetto quando riporta una diagnosi di miocardite o pericardite ma le evidenze non sono sufficienti a soddisfare i criteri per i livelli precedenti. Se la sintomatologia non è chiara e gli esami diagnostici sono negativi, l'evento viene definito "non caso"[182]. Una volta stabilito il livello di definizione di caso, ogni evento è stato inoltre valutato in termini di tempo di insorgenza dalla vaccinazione e in base alla presenza o meno di altre possibili cause (infezioni, malattie autoimmuni), in maniera tale da identificare solo i casi privi di fattori confondenti.

[182] Sexson Tejtel SK et al. Myocarditis and pericarditis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/11/Myocarditis-and-Pericarditis-manuscript_validated.pdf

Al 26 dicembre 2021, con la suddetta metodologia, sono state identificate complessivamente 318 segnalazioni di presunta miocardite e 645 di presunta pericardite, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, da sottoporre alla valutazione secondo la definizione del Brighton Collaboration Group (Tabelle 28a e 28b).

Tabella 28 *l di al*

a) mi

	totale	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Livello 1	133	79	53	1	0
Livello 2	27	21	6	0	0
Livello 3	22	16	5	1	0
Livello 4	109	64	37	5	3
Subtotale	291	180	101	7	3
Livello 5	27	22	4	1	0
Totale	318	**202**	**105**	**8**	**3**

b) e

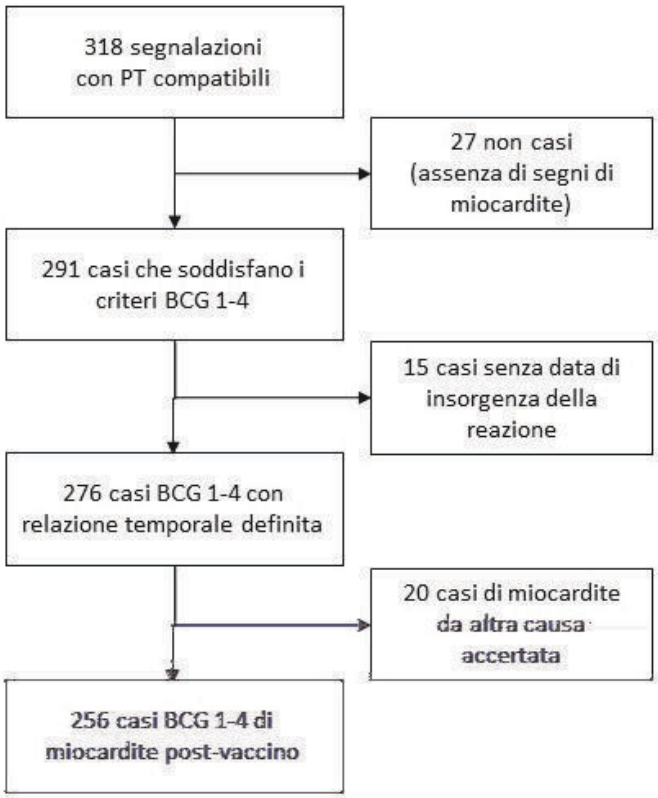
	totale	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Livello 1	68	50	8	9	1
Livello 2	173	134	23	13	3
Livello 3	50	31	9	9	1
Livello 4	299	218	62	16	3
Subtotale	590	433	102	47	8
Livello 5	55	39	9	7	0
Totale	645	472	111	54	8

Mi

Complessivamente, 291 delle 318 segnalazioni sospette sono state definite come miocardite in base ai criteri di definizione di caso del BC (180 dopo Comirnaty, 101 dopo Spikevax, 7 dopo Vaxzevria e 3 dopo COVID-19 Vaccine Janssen). Nelle 27 segnalazioni di miocardite definite come "non caso" (livello 5), le indagini diagnostiche effettuate (esami ematochimici, ecocardiogramma, RM cardiaca o TC cardiaca) hanno escluso i reperti caratteristici o la presenza di segni suggestivi di miocardite e pericardite. In linea con quanto osservato a livello europeo e riportato in letteratura, la quasi totalità dei casi (96%) è stata riportata a seguito di vaccinazione con mRNA.

Rispetto al totale dei casi, ulteriori 15 segnalazioni sono state escluse perché non era nota la data di insorgenza della reazione o di somministrazione del vaccino e 20 segnalazioni di miocardite sono state escluse perché non correlabili alla vaccinazione ma ad altre condizioni patologiche pre-esistenti, soprattutto infezioni in corso al momento della diagnosi come influenza, micoplasma pneumoniae, campylobacter e listeria monocytogenes (Figura 24).

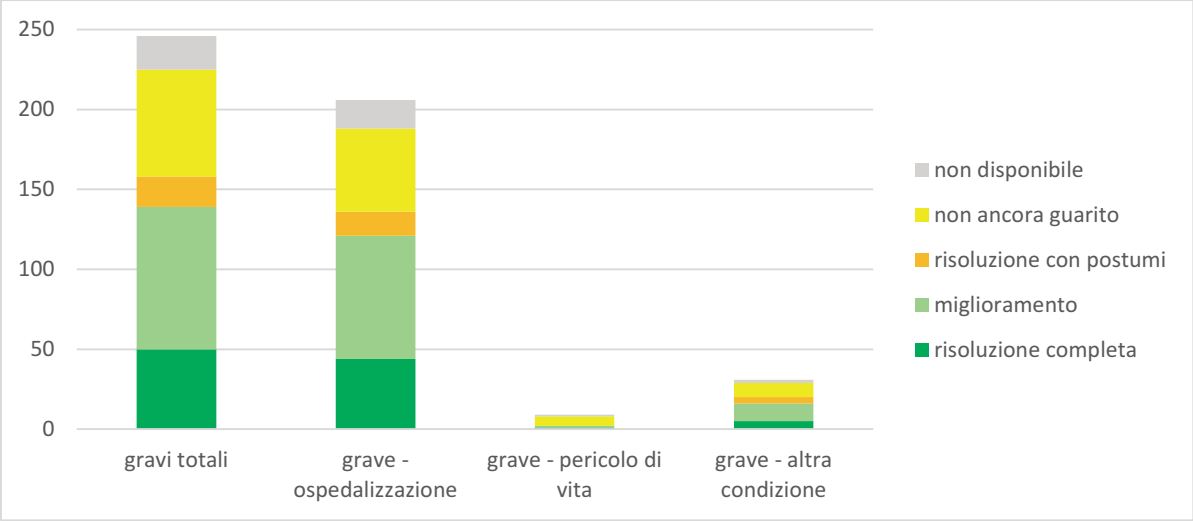
Figura 24 *di*



L'analisi dei 256 casi di miocardite considerati ha evidenziato un intervallo medio tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi di circa 10 giorni (mediana 4 giorni), con la maggior parte delle segnalazioni (70% circa) che riportano la comparsa dei sintomi entro 7 giorni dalla vaccinazione.

Il 4% delle segnalazioni sono state inserite come non gravi e il 96% come gravi, di cui l'84% come ospedalizzazione, il 4% come pericolo di vita e il 12% come altra condizione clinicamente rilevante. Complessivamente, il 56% degli eventi si è risolto o è migliorato già al momento della segnalazione, mentre nell'8% si è risolto con postumi (comprese le indagini diagnostiche di follow-up) e nel 27% dei casi il paziente risultava non ancora guarito (l'esito non è disponibile in circa il 9% delle segnalazioni), come riportato nella Figura 25. Non sono stati osservati decessi.

Figura 25 - *o*



La quasi totalità delle segnalazioni proviene da medico (73% circa) e come segnalazione spontanea (94% circa), mentre il 5% dei casi è stato individuato da progetti di farmacovigilanza attiva (l'1% dei casi circa è stato inserito come altro).

Il numero di segnalazioni dopo vaccini a vettore virale è estremamente basso, confermando che questi vaccini non sono associati a un aumento del rischio di miocardite, come riportato in letteratura.

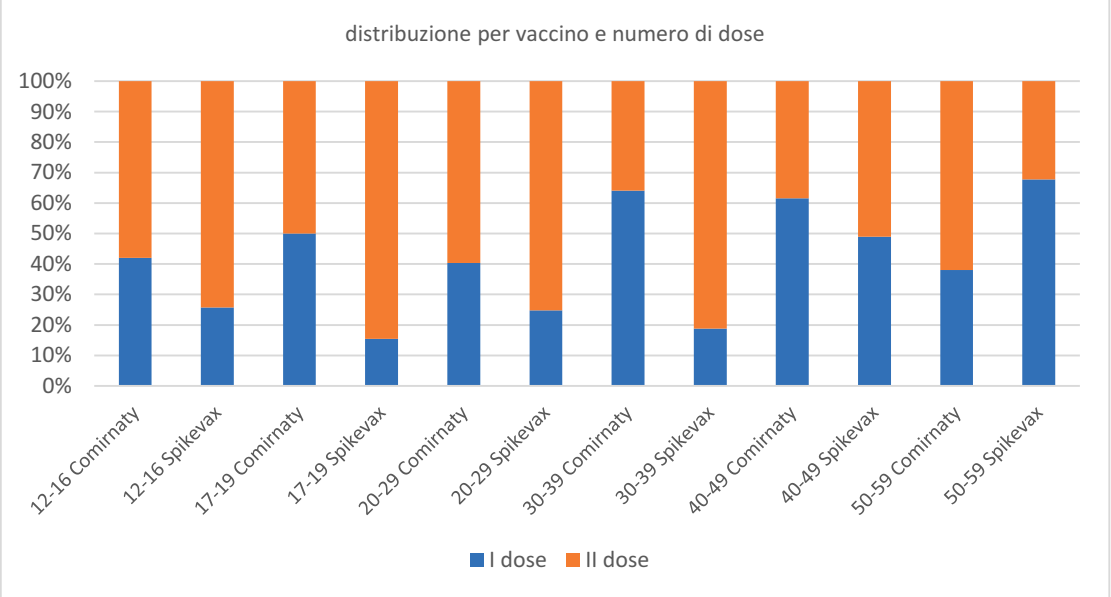
Nella Tabella 29 sono riportati i tassi di segnalazione dei casi di miocardite dopo vaccini a mRNA, considerando sia tutti i casi (livello 1-4) che i soli casi definiti, probabili e possibili (livello 1-3).

Tabella 29 *no*

	casi totali	Comirnaty	Spikevax
Numero di casi (livello 1-4)	256	157	93
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	2,7	2,1	4,7
Segnalazioni dopo prima dose	107	74	28
Tasso per 1.000.000 prime dosi	2,2	2,2	4,3
Segnalazioni dopo seconda dose	144	78	65
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	3,3	2,4	10,4
Segnalazioni dopo terza dose	5	5	
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,3	0,5	
Numero di casi (livello 1-3)	159	98	60
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	1,4	1,3	3
Segnalazioni dopo prima dose	72	51	20
Tasso per 1.000.000 prime dosi	1,5	1,5	3,1
Segnalazioni dopo seconda dose	84	44	40
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	1,9	1,3	6,4
Segnalazioni dopo terza dose	3	3	
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,2	0,3	

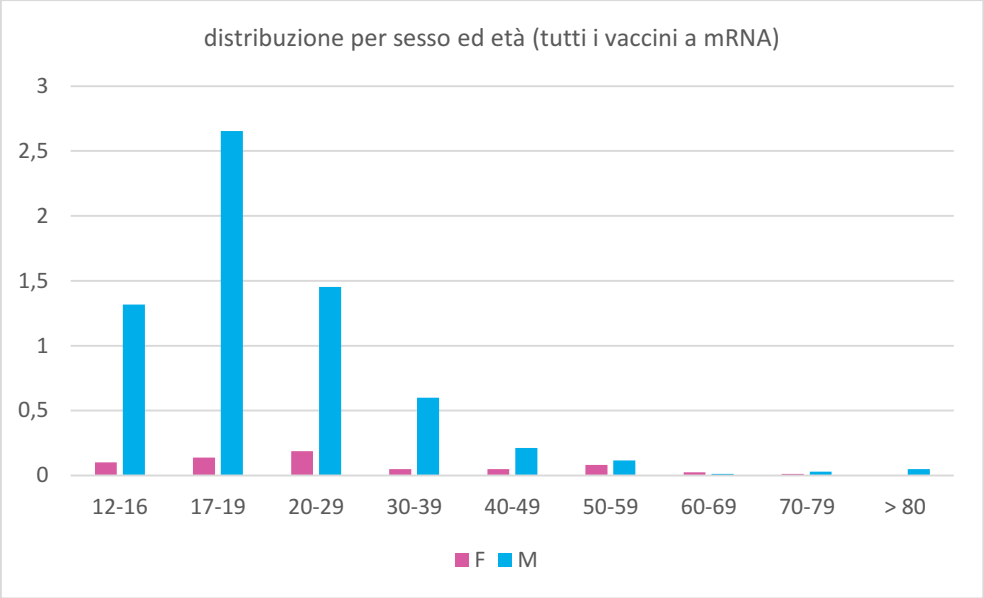
Il tasso di segnalazione complessivo relativo a tutti i casi è di circa 3 miocarditi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, in particolare 2 casi ogni milione di dosi di Comirnaty somministrate e 5 casi ogni milione di dosi di Spikevax somministrate. Limitando l'analisi ai soli casi definiti, possibili e probabili (livello 1-3, BC Case Definition), il tasso di segnalazione complessivo scende a circa 1,4 casi ogni 1.000.000 dosi somministrate, in particolare 1,3 casi ogni milione di dosi di Comirnaty somministrate e 3 casi ogni milione di dosi di Spikevax somministrate.
In base al numero di dose, il tasso di segnalazione relativo al vaccino Comirnaty è sostanzialmente simile dopo prima e seconda dose (rispettivamente 2,2 e 2,4/1.000.000), mentre quello relativo al vaccino Spikevax è significativamente più elevato dopo seconda dose (circa 10/1.000.000 seconde dosi somministrate) che dopo prima dose (circa 4/1.000.000 di prime dosi somministrate) (Figura 26). Lo stesso andamento si osserva se si considerano i soli casi definiti, possibili e probabili, seppur con tassi inferiori.

Figura 26 *o*



Il numero di casi osservati dopo terza dose è relativo al solo vaccino Comirnaty ed è molto esiguo ma non sembrerebbe essere attribuibile alla diversa esposizione. Se il rischio fosse lo stesso dopo terza dose, infatti, il numero atteso di segnalazioni di miocardite sarebbe molto più elevato di quello osservato, tenendo conto che il numero di terze dosi somministrate è circa 1/3 delle seconde dosi somministrate.
Nella Figura 27 è riportata la distribuzione dei tassi di segnalazione complessivi di tutti i casi di miocardite considerati (livello BC 1-4) dopo vaccini a mRNA, per classe d'età e sesso.

Figura 27 *o* *a*

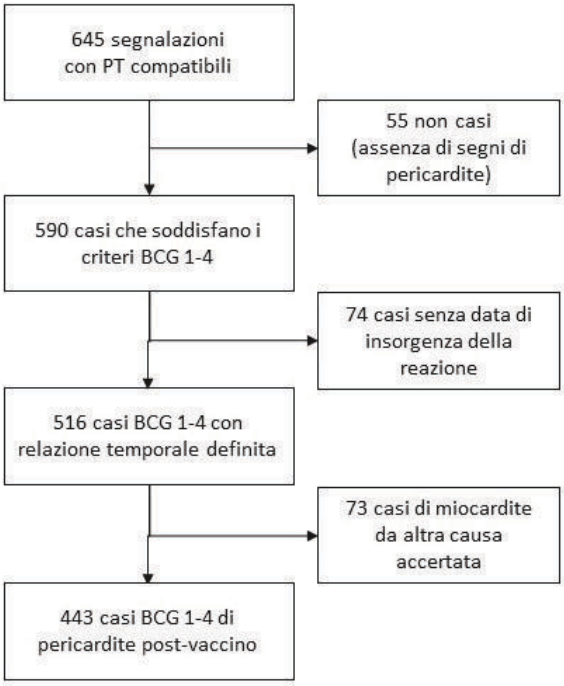


I tassi di segnalazione più elevati sono stati osservati negli uomini di età compresa fra 12 e 29 anni, indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dal numero di dose, con una differenza significativa fra sesso femminile e sesso maschile e dopo la seconda dose di vaccino Spikevax. Questo andamento dei tassi si mantiene sia per i singoli vaccini che per il numero di dosi e rimane invariato se si considerano i soli casi definiti, probabili e possibili.
Le informazioni relative ai casi di miocardite sono in linea con quanto già osservato a livello europeo e in letteratura e confermano una frequenza molto rara dell'evento, con un rischio più elevato nei soggetti giovani e di sesso maschile.

P

Complessivamente, 590 delle 645 segnalazioni sospette sono stati definite come casi di pericardite secondo i criteri BC (326 dopo Comirnaty, 82 dopo Spikevax, 29 dopo Vaxzevria e 6 dopo COVID-19 Vaccine Janssen). Nelle 55 segnalazioni di pericardite definite come "non caso" (livello 5), le indagini diagnostiche effettuate (esami ematochimici, ecocardiogramma, RM cardiaca o TC cardiaca) hanno escluso i reperti caratteristici o la presenza di segni suggestivi di pericardite e miocardite. In linea con quanto osservato a livello europeo e riportato in letteratura, la quasi totalità dei casi (96%) è stata riportata a seguito di vaccinazione con mRNA.
Rispetto al totale dei casi, ulteriori 74 segnalazioni sono state escluse perché non era nota la data di insorgenza della reazione o di somministrazione del vaccino e 73 perché non correlabili alla vaccinazione ma ad altre condizioni patologiche concomitanti, soprattutto infezioni in corso al momento della diagnosi come influenza, zoster o COVID-19, patologie sistemiche che si presentano con pericardite e patologia ischemica acuta (Figura 28).

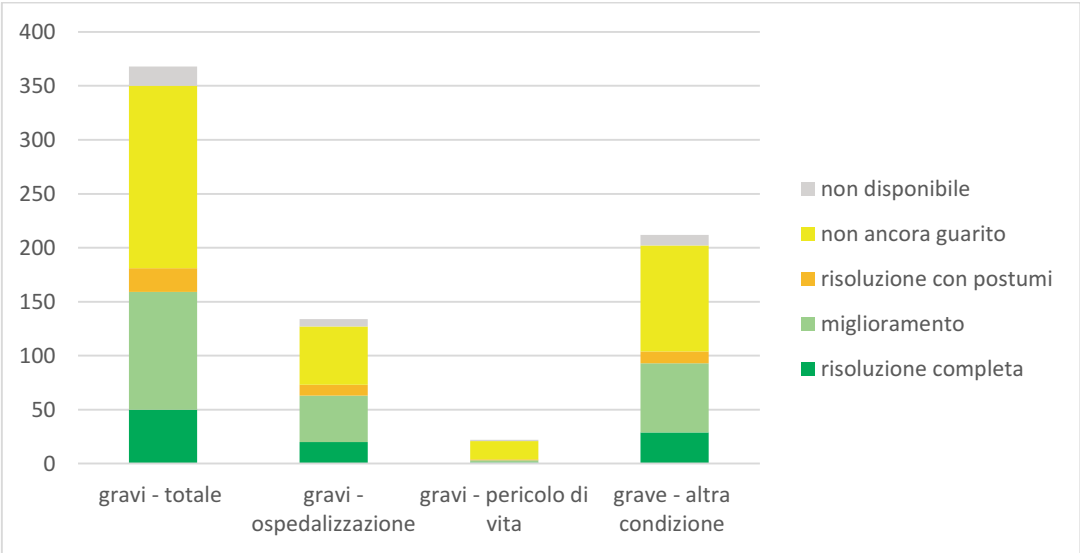
Figura 28 *di*



L'analisi dei 443 casi di pericardite considerati ha evidenziato un intervallo medio tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi di circa 13 giorni (mediana 5 giorni), con la maggior parte delle segnalazioni (61% circa) che riportano la comparsa dei sintomi entro 7 giorni dalla vaccinazione.

Il 17% delle segnalazioni sono state inserite come non gravi e l'83% come gravi, di cui il 36% come ospedalizzazione, il 6% come pericolo di vita e il 58% come altra condizione clinicamente rilevante. Complessivamente, il 43% degli eventi si è risolto o è migliorato già al momento della segnalazione, mentre nel 6% si è risolto con postumi (comprese le indagini diagnostiche di follow-up) e nel 46% dei casi il paziente risultava non ancora guarito (l'esito non è disponibile in circa il 5% delle segnalazioni), come riportato nella Figura 29. Non sono stati segnalati decessi.

Figura 29 *a*



Circa il 50% delle segnalazioni proviene da medico e circa il 94% è stata inserita come segnalazione spontanea, mentre il 5% dei casi da progetti di farmacovigilanza attiva (l'1% dei casi circa come altro).

Come per le miocarditi, il numero di segnalazioni dopo vaccini a vettore virale è molto limitato, confermando che questi vaccini non sembrano essere associati al rischio di pericardite, in linea con la letteratura descritta.

Nella Tabella 30 sono riportati i tassi di segnalazione dei casi di pericardite dopo vaccini a mRNA, considerando sia tutti i casi (livello 1-4) che i soli casi definiti, probabili e possibili (livello 1-3).

Tabella 30 *no*

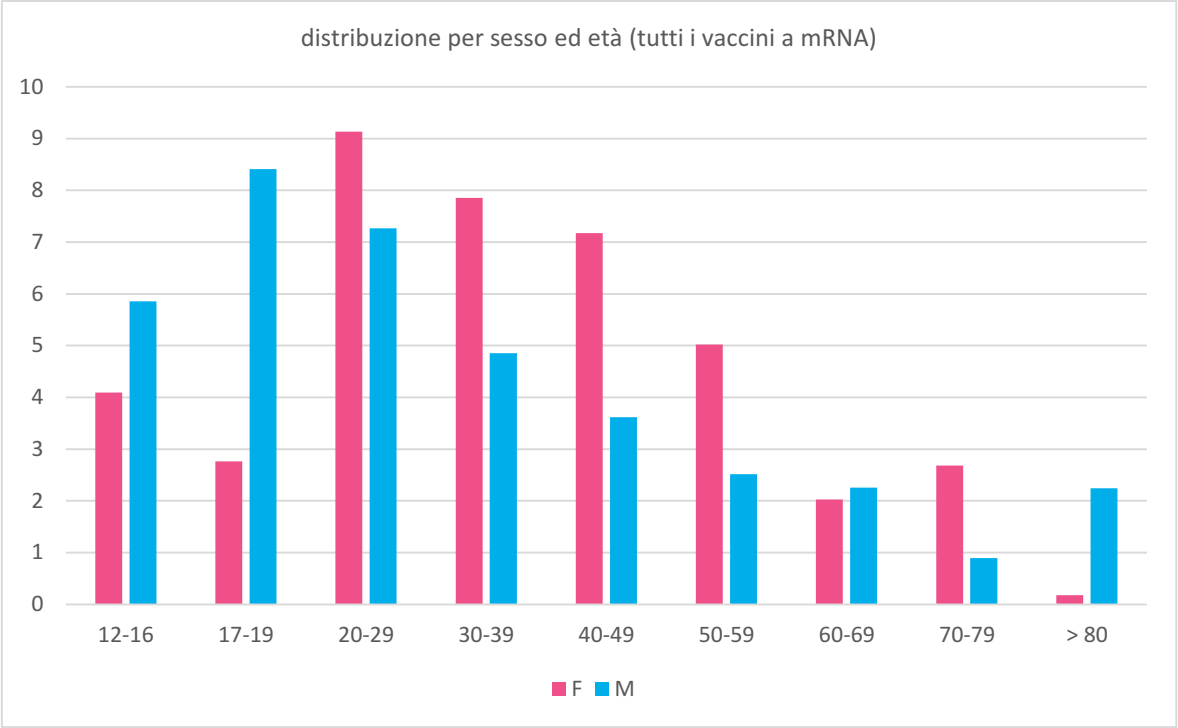
	casi totali	Comirnaty	Spikevax
Numero di casi (livello 1-4)	443	326	82
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	4,1	4,3	4,1
Segnalazioni dopo prima dose	245	179	36
Tasso per 1.000.000 prime dosi	5,1	5,3	5,8
Segnalazioni dopo seconda dose	180	134	41
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	4,1	4,1	6,6
Segnalazioni dopo terza dose	18	13	5
Tasso per 1.000.000 terze dosi	1,1	1,4	0,7
Numero di casi (livello 1-3)	219	167	29
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	2	2,2	1,4
Segnalazioni dopo prima dose	121	90	10
Tasso per 1.000.000 prime dosi	2,5	2,6	1,5
Segnalazioni dopo seconda dose	93	73	18
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	2,1	2,3	2,8
Segnalazioni dopo terza dose	5	4	1
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,3	0,4	0,13

Il tasso di segnalazione complessivo relativo a tutti i casi è di circa 4 pericarditi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, senza differenze fra i due vaccini a mRNA. Considerando solo i casi di livello 1-3, il tasso di segnalazione complessivo scende a circa 2 casi ogni 1.000.000 dosi somministrate, in particolare 2,2 casi ogni milione di dosi di Comirnaty e 1,4 casi ogni milione di dosi di Spikevax.

In base al numero di dose, il tasso di segnalazione per Comirnaty è di poco maggiore dopo la prima dose rispetto alla seconda dose (rispettivamente 5 e 4/1.000.000), mentre quello per Spikevax è più elevato dopo seconda dose (6,6/1.000.000 seconde dosi rispetto a 5,8/1.000.000 di prime dosi). Lo stesso andamento si osserva se si considerano i soli casi definiti, possibili e probabili. Il numero di casi osservati dopo terza dose è limitato ma non sembra essere attribuibile alla diversa esposizione.

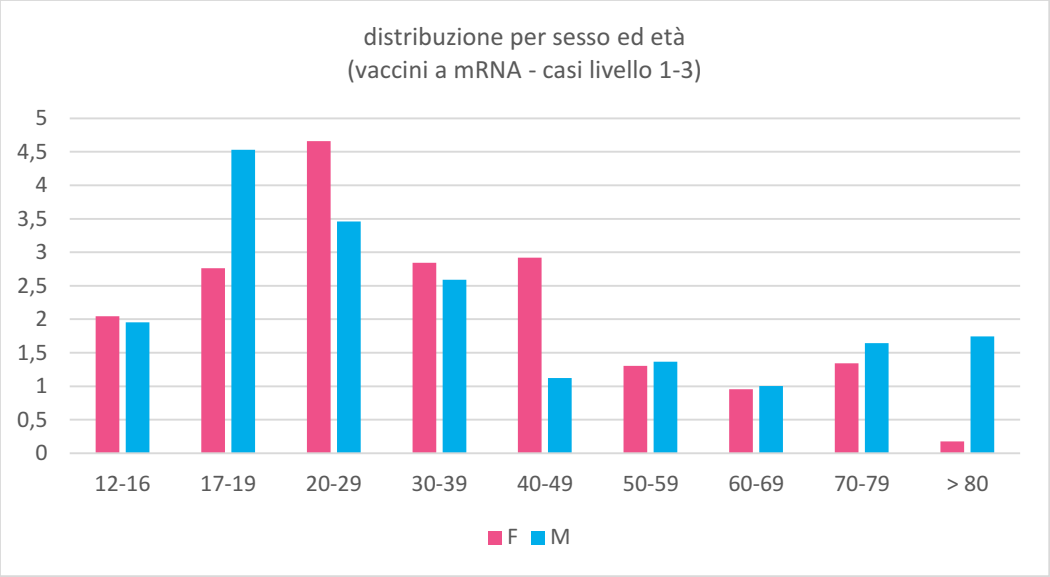
Come per le miocarditi, infatti, ci si aspetterebbe comunque un maggior numero di segnalazioni di pericardite dopo terza dose rispetto a quelle osservate.
Nella Figura 30 è riportata la distribuzione dei tassi di segnalazione complessivi di tutti i casi di pericardite considerati (livello BC 1-4) dopo vaccini a mRNA, suddivisi per classe d'età e sesso.

Figura 30 *o* *A*



Diversamente dalle miocarditi, i tassi più elevati sono stati osservati nella fascia di età 17-49 anni, indipendentemente dal vaccino e dal numero di dose, con differenze meno marcate fra sesso femminile e sesso maschile. Nei soggetti più giovani (12-19 anni), infatti, i tassi di segnalazione sono significativamente più elevati nel sesso maschile, mentre prevalgono nel sesso femminile fra i soggetti di età più avanzata (20-49 anni). Questo andamento dei tassi si mantiene sia considerando i singoli vaccini sia il numero di dosi.
Le differenze osservate fra miocarditi e pericarditi sono probabilmente dovute al maggior numero di segnalazioni di pericardite che riportano un tempo di insorgenza superiore a 30 giorni dalla vaccinazione e solo la diagnosi o talvolta, alcuni sintomi clinici, in assenza di ulteriori informazioni cliniche nonostante le richieste di follow-up. Se si escludono queste segnalazioni, che rientrano quindi fra i casi di livello 4 e sono spesso inclassificabili, l'andamento dei tassi di segnalazione per sesso ed età è più simile a quello delle miocarditi, pur notandosi tassi di segnalazione più elevati nei soggetti di 30-49 anni e una minore differenza fra sesso femminile e sesso maschile (Figura 31).

Figura 31 *o* *A*



In conclusione, così come evidenziato dall'ultimo parere del PRAC EMA del 03/12/2021, il rischio di miocardite e pericardite dopo vaccini a mRNA è molto raro, ovvero, nelle stime più frequenti, fino a 1 caso ogni 10.000 persone vaccinate, soprattutto nei giovani di sesso maschile. Sebbene non si disponga ancora di dati a lungo termine, l'andamento clinico delle miocarditi associate ai vaccini anti-COVID-19 ha mostrato dei tempi di risoluzione più brevi rispetto alle miocarditi di altra origine. I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza avvalorano queste conclusioni e sono sovrapponibili a quanto osservato nello studio di farmacovigilanza attiva condotto da ISS-AIFA (studio di coorte e self-controlled case series) e con le evidenze disponibili, confermando la capacità complessiva del sistema nazionale di farmacovigilanza di cogliere segnali di sicurezza relativi ai vaccini anti-COVID-19 e di stimarne l'incidenza con studi analitici *ad* . In ogni caso, questi eventi molto rari continuano a essere monitorati costantemente, sia a livello europeo sia a livello nazionale.

GLOSSARIO

AEFI:
Adverse Events Following Immunization - è qualsiasi evento di natura medica che si verifica dopo una vaccinazione, indipendentemente dal nesso di causalità, che richiede ulteriori approfondimenti
AESI:
Adverse event of special interest - un evento pre-identificato e predefinito dal punto di vista medico che ha il potenziale per essere associato in modo causale a un vaccino che deve essere attentamente monitorato e confermato da ulteriori studi specifici
AIC:
Autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale
ALGORITMO WHO:
strumento che stima la plausibilità che un sospetto evento avverso possa essere correlato alla somministrazione del medicinale
ANALISI OSSERVATO/ATTESO:
l'analisi osservato/atteso relativa a un sospetto evento avverso, temporalmente correlato a un farmaco o a un vaccino, esamina a confronto il numero di casi che si "osservano" dopo la somministrazione del prodotto con il numero di casi che ci si "attende" nella popolazione, indipendentemente dall'utilizzo del farmaco o vaccino. Questo tipo di analisi è importante per capire se c'è una potenziale associazione statistica fra un medicinale e un evento. In sintesi, quando si osserva un numero di casi dopo la somministrazione di un medicinale inferiore al numero di casi che si sarebbe verificato indipendentemente da essa, l'associazione fra il medicinale e l'evento è improbabile e verosimilmente coincidente.
Al contrario, quando la somministrazione di un medicinale determina un numero di casi superiore a quelli che ci si aspetterebbe indipendentemente da esso, l'associazione è potenzialmente causale. È importante sottolineare che questo tipo di analisi è indicativa della "forza" statistica della correlazione temporale fra un evento e la somministrazione di un medicinale e non fornisce informazioni dirette sul nesso di causalità
ASSOCIAZIONE CAUSALE:
una relazione di causa ed effetto tra un fattore causale e una malattia senza che altri fattori intervengano nel processo
BCG:
Brighton Collaboration Group è un gruppo di esperti scientifici che hanno avviato una collaborazione internazionale volontaria, lanciata nel 2000. Facilita lo sviluppo, la valutazione e la diffusione di informazioni di alta qualità sulla sicurezza dei vaccini umani
CRFV:
Centro Regionale di Farmacovigilanza
ECDC:
Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, istituito per rafforzare le difese dell'Europa contro le malattie infettive
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
EFFETTO NOCEBO:
è l'opposto dell'effetto placebo. Gravi effetti avversi sperimentati dai pazienti che assumono un placebo durante uno studio clinico
EFFETTO PLACEBO:
conseguenza derivante dalla somministrazione di un medicinale senza alcuna proprietà terapeutica
EMA:
Agenzia Europea per i Medicinali
ESITO:
qualsiasi informazione circa il recupero ed eventuali conseguenze ad una reazione avversa
EUDRAVIGILANCE:
database europeo di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa
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
FARMACOVIGILANZA:
scienza e attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato alla medicina
FARMACOEPIDEMIOLOGIA:
quella branca dell'epidemiologia che si occupa della valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'uso dei farmaci nella pratica clinica
GACVS:
Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini dell'OMS
GRAVITÀ:
un evento è considerato sempre grave se comporta ospedalizzazione, ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea per i Medicinali, sotto il nome di IME list (Important Medical Events). Sulla base di questi criteri, può essere considerata grave p. es. una febbre ≥39° che può richiedere la somministrazione di un farmaco
GBS:
Sindrome di Guillain-Barré
INFODEMIA:
circolazione di una quantità eccessiva di informazioni, talvolta non vagliate con accuratezza, che rendono difficile orientarsi su un determinato argomento per la difficoltà di individuare fonti affidabili (Treccani)
ISS:
Istituto Superiore di Sanità
MedDRA:
Medical Dictionary for Regulatory Activities, dizionario contenenti i concetti medici unici (segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, ecc.) come termini preferiti, 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 raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni e infestazioni), organo o

apparato interessato (sede di manifestazione, p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche)

NESSO DI CAUSALITÀ:
stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione, attraverso un algoritmo standardizzato e condiviso a livello globale che prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica

POTENZIAMENTO ETEROLOGO:
somministrazione di una terza dose di un diverso vaccino COVID-19 come richiamo da 3 a 6 mesi dopo un ciclo di vaccinazione primaria

PRAC:
Il PRAC è il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza ed è incaricato di valutare tutti gli aspetti della gestione del rischio dei medicinali per uso umano. L'abbreviazione PRAC sta per Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PT (TERMINE PREFERITO):
termine del dizionario MedDRA che si riferisce a un singolo sintomo, un segno, una diagnosi di malattia, un'indicazione terapeutica, un'indagine, una procedura chirurgica o medica e una caratteristica della storia medica, sociale o familiare

REAZIONE AVVERSA:
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

RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA:
i Responsabili di Farmacovigilanza, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, operano nelle diverse regioni italiane per assicurare il continuo monitoraggio delle segnalazioni delle reazioni avverse ai farmaci garantendo la sicurezza dei medicinali in commercio

RMP:
Risk Management Plan, documento che spiega le attività che il Titolare AIC utilizza per identificare, caratterizzare, prevenire o ridurre al minimo i rischi relativi ai medicinali

RNF:
Rete Nazionale di Farmacovigilanza, database nazionale di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

ROLLING REVIEW:
revisione continua, è uno degli strumenti normativi che l'EMA utilizza per accelerare la valutazione di un farmaco o di un vaccino promettente durante un'emergenza sanitaria pubblica

SEGNALE DI SICUREZZA:
informazioni (da una o più fonti) che suggeriscono una nuova e potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un medicinale e un evento o insieme di eventi correlati, negativi o positivi, che si ritiene abbia una probabilità sufficiente per giustificare un'azione di verifica

SMQ:
Standardized MedDRA Query, uno strumento sviluppato per facilitare l'interrogazione dei database di farmacovigilanza e il recupero dei dati, attraverso un raggruppamento pre-determinato e convalidato di termini sinonimi e non, compatibili con uno o più segni e sintomi di una determinata condizione. Questi termini vengono raggruppati dopo approfondite revisioni, test, analisi e discussioni di esperti

SOC:
Classe Sistemico-Organica che raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni e infestazioni), organo o apparato interessato (sede di manifestazione, p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche)

SOTTOSEGNALAZIONE:
basso numero di segnalazioni spontanee rispetto agli eventi osservati, dovuta a scarsa sensibilità di operatori sanitari e non operatori sanitari o all'accessibilità dei sistemi di segnalazione

SWISSMEDIC:
autorità svizzera di omologazione e controllo dei medicamenti e dei dispositivi medici

TASSO DI SEGNALAZIONE:
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

TRIAL CLINICO O SPERIMENTAZIONE CLINICA:
studio effettuato sull'uomo volto a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali

VACCINAZIONE PRIMARIA ETEROLOGA:
utilizzo di due diversi vaccini anti-COVID-19, per la prima o per la seconda dose di un ciclo primario

VACCINOVIGILANZA:
scienza e attività relative alla rilevazione, valutazione, comprensione e comunicazione di AEFI e altri vaccini- o questioni relative all'immunizzazione e alla prevenzione degli eventi avversi del vaccino o dell'immunizzazione

VIGIBASE:
database del WHO di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

WHO/OMS:
World Health Organization/Organizzazione Mondiale della Sanità

APPENDICE 1 - GRUPPO DI LAVORO SULL'ANALISI DEI SEGNALI DEI VACCINI

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	**Ilenia Senesi** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	**Francesca Sanità** UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	**Patrizia Marani Toro** UOC Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica ASL Pescara
BASILICATA	**Maria Rosaria Puzo** Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		**Domenico Tripaldi** Dipartimento Politiche della Persona Direzione Generale
CALABRIA	**Brunella Piro** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria		**Sandro Giu rida** ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	**Annalisa Capuano** CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		**Francesca Futura Bernardi** UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi Regione Campania
EMILIA ROMAGNA	**Ester Sapigni** Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Assistenza Territoriale		**Mat eo Giulio** Servizio Regionale Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI VENEZIA GIULIA	**Paola Rossi** Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità - Centro regionale di Farmacovigilanza - Regione Friuli Venezia Giulia		**Cris t na Zappet** Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità - Servizio prevenzione, sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria Regione Friuli Venezia Giulia
LAZIO	**Lorella Lombardozzi** Area Farmaci e dispositivi - Regione Lazio	**Nadia Mores** Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio	**Maria Gabriella Calenda** UOS Coord.nto Attività Vaccinale ASL Frosinone
LIGURIA	**Maria Caterina Merlano** A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		**Giorgio Zoppi** ASL 4, Sistema Sanitario Regione Liguria, Dipartimento di Prevenzione
LOMBARDIA	**Ida Fort no** Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	**Olivia Leoni** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	**Giuseppe Monaco** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia
MARCHE	**Antea Maria Pia Mangano** Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		**Augusto Liverani** ASUR Marche Area Vasta 1
MOLISE	**Claudio Russo** Università degli Studi del Molise		**Michele Colit** Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	**Horand Meier** Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		**Ciro Onza** Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio sanitario di Bressanone
PA TRENTO	**Marina Ferri** Centro provinciale di farmacovigilanza, farmacoepidemiologia ed informazione sul farmaco - Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento		**Alessandra Zanin** Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento
PIEMONTE	**Eleonora Marrazzo** Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		**Lorenza Ferrara** SeREMI-ASL AL
PUGLIA	**Domenica Ancona** Dipartimento Farmaceutico ASL BAT		**Silvio Tafuri** Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SARDEGNA	**Maria Erminia Stochino** Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		
SICILIA	**Edoardo Spina** Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino, Messina	**Claudia Minore** Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	**Franco Belbruno** Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione, Enna
TOSCANA	**Maria Parrilli** Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana	**Marco Tuccori** Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza	
UMBRIA	**Giampaolo Bucaneve** Azienda Ospedaliera di Perugia	**Rosalba Elisabet a Rocchi** Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute e Welfare Regione Umbria	**Anna Tost** Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	**Iacopo Luboz** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta		**Salvatore Bongiorno** Dipartimento di prevenzione dell'Azienda USL della Valle d'Aosta
VENETO	**Ugo Moret** CRFV del Veneto - Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica - Università di Verona		**Giovanna Zanoni** UOC di Immunologia - Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINSAL	**Andrea Siddu** Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	**Francesca Mennit Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas** Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci **Maria Cristna Rota, Antonino Bella** Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	**Anna Rosa Marra, Pasquale Marchione, Patrizia Felicet** Ufficio Gestione dei Segnali **Fiorella Petronzelli** Ufficio di Farmacovigilanza		

ISBN 979-12-80335-20-3

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO