Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19

11

27/12/2020 - 26/03/2022

Ufficio Gestione dei Segnali
Ufficio di Farmacovigilanza
Area Vigilanza Post Marketing

grafica, editing ed impaginazione:
Ufficio Stampa e della Comunicazione

Si ringrazia per la collaborazione:
Ufficio 3 - Sistema informativo sanitario nazionale - Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica - Ministero della Salute

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

GUIDA ALLA LETTURA DEI DATI

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

- un **evento avverso** è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione;

- una **reazione avversa**, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco;

- un **effetto indesiderato** è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

Indagare **ogni evento** che compare dopo una vaccinazione serve a raccogliere quante più informazioni possibili e ad aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti, di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione.
In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).
Un ampio numero di segnalazioni, quindi, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'**elevata capacità** del sistema di farmacovigilanza nel **monitorare la sicurezza**.

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

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

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

Si tratta, perciò, di raccogliere tutti i dati disponibili per definire le caratteristiche dell'evento che è stato segnalato. Si approfondiscono: la plausibilità della relazione temporale e biologica con la vaccinazione, la frequenza con cui l'evento si manifesta in relazione al vaccino somministrato rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si può riscontrare nella popolazione generale e si valuta la coesistenza di altre condizioni che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione.
Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la **probabilità** per cui un vaccino e quel certo evento associato nel tempo siano legati da un rapporto di causa, cioè la probabilità per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino[1].

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

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

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

La sorveglianza sulla potenziale associazione fra un certo evento e un vaccino tiene conto anche di valutazioni più generali.
Per esempio si mettono a confronto il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa in seguito alla somministrazione del vaccino rispetto alle segnalazioni di **quella stessa reazione avversa** dopo la somministrazione di un **qualsiasi altro farmaco**, per cercare di mettere in luce se un certo evento venga segnalato più frequentemente per un certo medicinale.
L'analisi osservato/atteso permette invece di confrontare la frequenza con cui, in una determinata finestra temporale, un evento si osserva in relazione alla vaccinazione, rispetto alla frequenza con cui **lo stesso evento si osserva nella popolazione generale**.
Entrambe le valutazioni permettono di identificare la possibilità di una potenziale associazione, che in quel caso sarebbe da approfondire ulteriormente.

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

HIGHLIGHTS

Al 26 marzo 2022 sono state inserite 99 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

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

Il 28 febbraio 2022 è iniziata la somministrazione di Nuvaxovid, per il quale sono state inserite in RNF 47 segnalazioni.

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

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (82,1% circa) e solo in minor misura come gravi (17,8%), l'esito è risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi.

Con riferimento al primo trimestre del 2022, i tassi di segnalazione relativi alla 2a dose sono inferiori a quelli relativi alla 1a e ancora più bassi per la 3a. Relativamente alla 4a dose, la popolazione esposta è ancora limitata.

Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

Il tasso di segnalazione nella fascia di età tra i 5 e gli 11 anni è di 21 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati per il vaccino Comirnaty, indipendentemente dal nesso di causalità, sono stati dolore in sede di iniezione, cefalea, febbre e stanchezza. La quasi totalità di queste segnalazioni è attribuita alla 1a dose.

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

Periodo di riferimento 27/12/2020 - 26/03/2022

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE*

135.849.988

Comirnaty 65,2%
Spikevax 24,7%
Vaxzevria 9%
Vaccino Janssen 1,1%

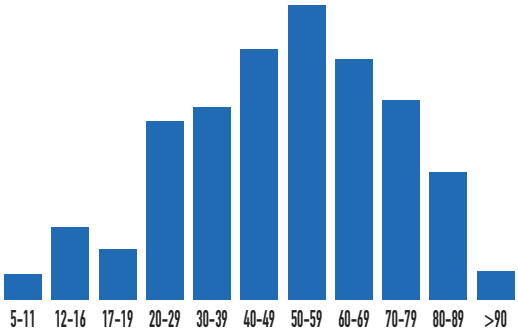
*NUVAXOVID NON APPLICABILE

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE*

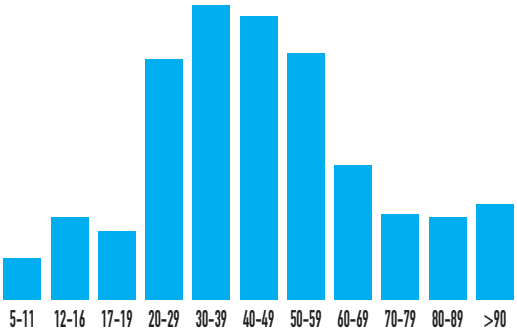
134.361

Comirnaty 66,5%
Spikevax 14,5%
Vaxzevria 17,7%
Vaccino Janssen 1,3%

*NUVAXOVID NON APPLICABILE



SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ

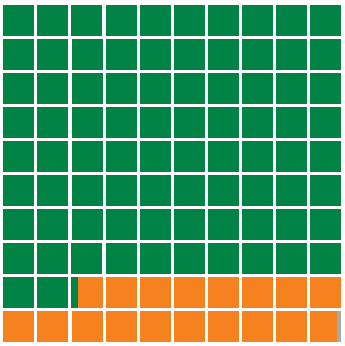
1ª dose	2ª dose	3ª dose
37%	36%	27%

SOMMINISTRAZIONI PER DOSE
(4ª DOSE NON APPLICABILE)

1ª dose	2ª dose	3ª dose
171	76	29

TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE
(4ª DOSE NON APPLICABILE)

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



NON GRAVI **82,1%**

GRAVI **17,8%**

LO 0,1% DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NON È DEFINITO

ANALISI DEI DATI

DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)
PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/03/2022

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione anti-COVID-19 sono 5:

- Comirnaty (Pfizer/BioNTech), vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020, disponibile nella formulazione pediatrica e per adulti;
- 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;
- Nuvaxovid (Novavax), vaccino ricombinante inattivato autorizzato dal 22/12/2021 e utilizzato dal 28/02/2022.

Alla data del 26/03/2022, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 134.361 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 135.849.988 di dosi di vaccino, con un **tasso di segnalazione di 99 ogni 100.000 dosi somministrate**.

La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate[2] per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 1.

Complessivamente, in Italia Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato in questo periodo di campagna vaccinale (65,2%), seguito da Spikevax (24,7%), Vaxzevria (9,0%), COVID-19 Vaccino Janssen (1,1%) e, da poco in uso, Nuvaxovid (0,02%). In linea con i precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni ad eccezione di Vaxzevria e Spikevax che appaiono invertiti in questo andamento (Comirnaty 66,5%, Vaxzevria 17,7%, Spikevax 14,5%, COVID-19 vaccino Janssen 1,3%, Nuvaxovid 0,03%).

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

Vaccino anti-COVID-19	Segnalazioni al 26/03/2022	Dosi somministrate al 26/03/2022	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	89.315	88.552.383	101	***100-102***
Spikevax	19.472	33.592.002	58	***57-59***
Principio attivo mRNA	24			
Vaxzevria	23.826	12.170.299	196	***194-198***
Janssen	1.731	1.507.726	115	***110-120***
Nuvaxovid	47	27.578	170	***121-219***
Totale	**134.415***	**135.849.988**	**99**	***98-100***

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

L'andamento nel tempo delle segnalazioni rispetto al numero di dosi somministrate (1ª-4ª dose; Figura 1a), con riferimento al primo trimestre 2022 (Figura 1b), è stabile per tutti i vaccini, dunque sovrapponibile a quello riportato nei precedenti Rapporti e proporzionale alle somministrazioni

[2] Il numero di dosi somministrate al 26/03/2022 è stato reso disponibile dal Ministero della Salute.

effettuate, come evidenziato in modo particolare dal trend simile osservato per le somministrazioni e le segnalazioni di sospetta reazione avversa al booster vaccinale (3ª dose), sebbene su scale con ordini di grandezza assai diversi.

Figura 1a *- Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1ª, alla 2ª o alla 3ª dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate*
(I dati relativi alla 4ª dose sono stati omessi perché non visibili graficamente a causa della scarsa numerosità)

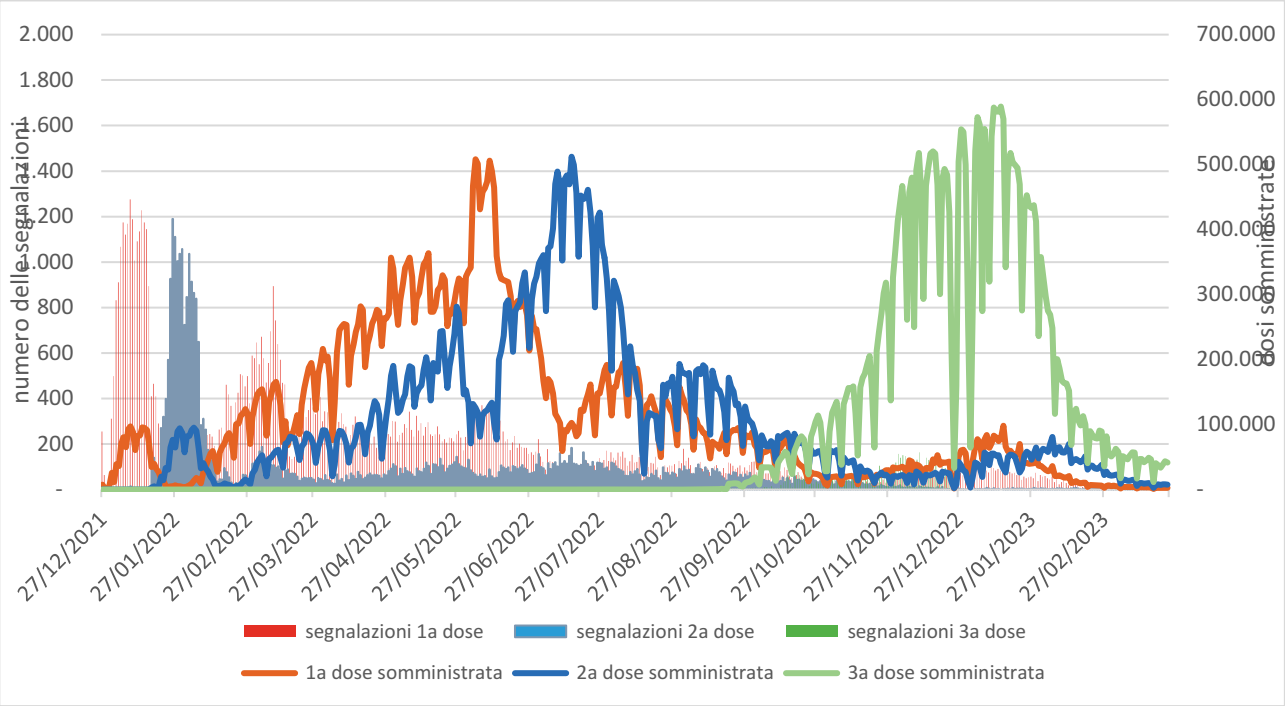
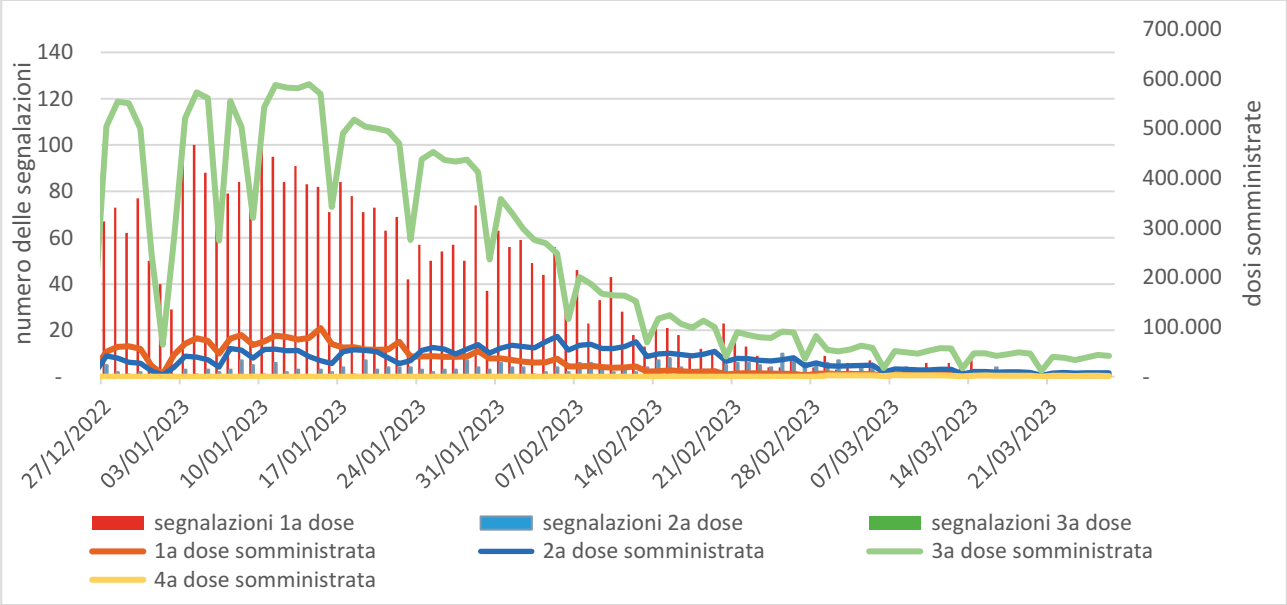


Figura 1b *- Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF nel primo trimestre 2022, relative alla 1ª-4ª dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate*



Dal mese di marzo sono in corso le somministrazioni della 4ª dose di vaccino in alcune categorie di persone con fragilità (62.214 dosi), in relazione alle quali sono presenti solo 3 segnalazioni, una relativa a errore terapeutico in paziente già recentemente vaccinata con terza dose, una che riporta

neurite ottica in risoluzione al momento della segnalazione e una di fallimento vaccinale in paziente oncologico.

Le segnalazioni in persone con pregressa infezione COVID-19 che hanno ricevuto una sola dose di vaccino in accordo alle linee guida ministeriali, vengono assimilate a quelle riferite alla 1ª dose di vaccino nelle valutazioni del presente Rapporto.

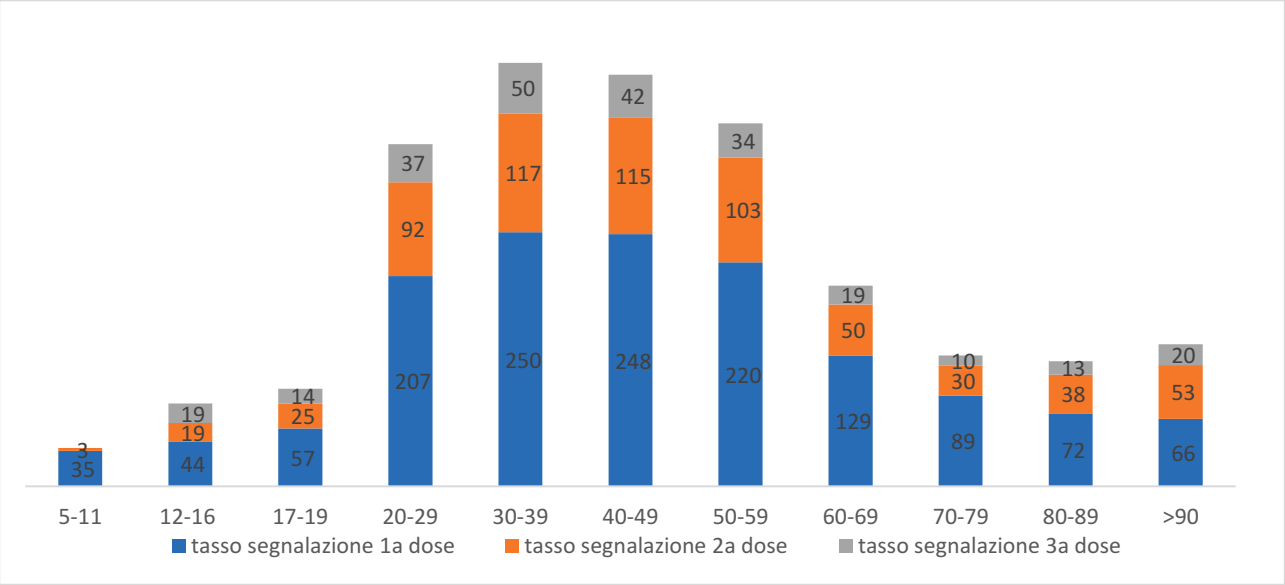
Si ricorda che l'andamento illustrato è una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e può modificarsi nel tempo.

Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

Distribuzione per età

L'età media delle persone che hanno avuto un sospetto evento avverso è 46,9 anni. Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella Figura 2. I dati relativi alla 4ª dose non vengono riportati in quanto l'esiguo numero di segnalazioni non permette valutazioni di tipo statistico.

Figura 2 *- Distribuzione del tasso di segnalazione per fasce d'età in relazione alla 1ª, 2ª o 3ª dose somministrata*

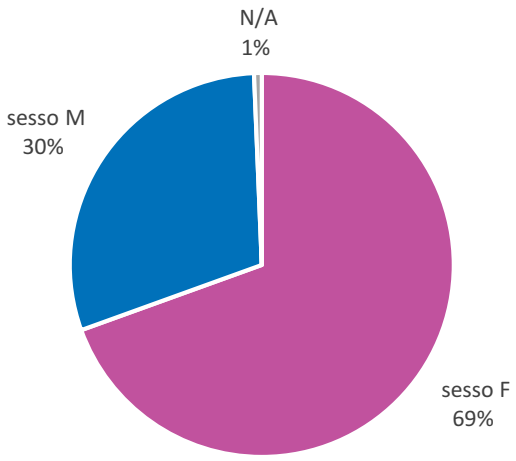


In linea con le evidenze disponibili e con i precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore nelle fasce di età comprese tra i 20 e i 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate e nei giovanissimi, con un tasso di segnalazione mediamente inferiore dopo la 2ª dose e ancora più basso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

Distribuzione per sesso

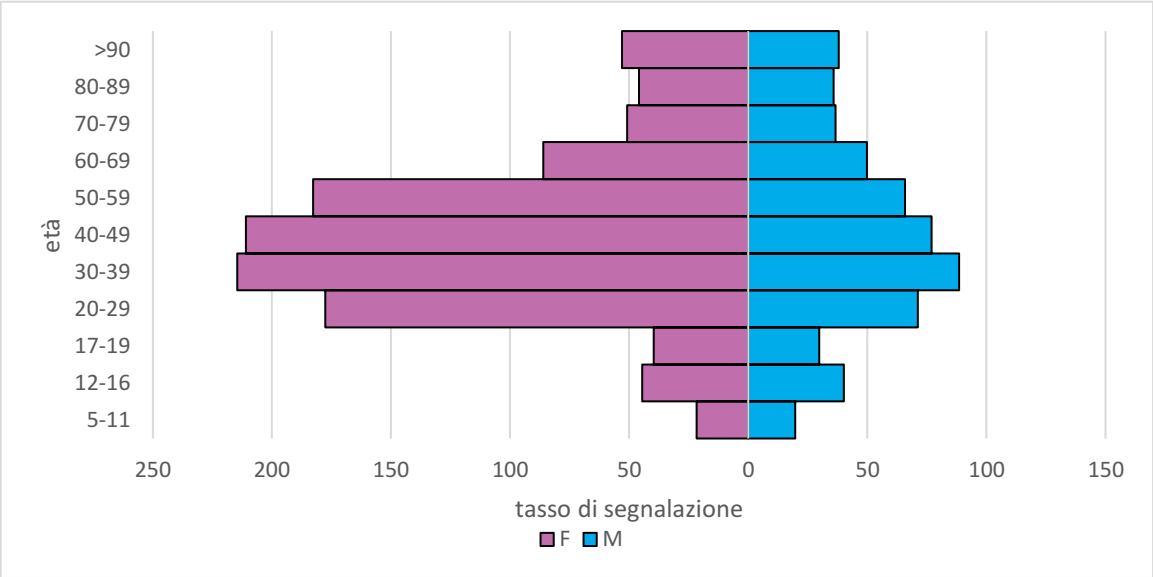
A fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (51% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 49% nel sesso maschile), si conferma l'asimmetrica distribuzione delle segnalazioni rispetto al sesso, con il 69% delle segnalazioni che riguarda le donne (134/100.000 dosi somministrate) e il 30% gli uomini (61/100.000 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 *- Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF*



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

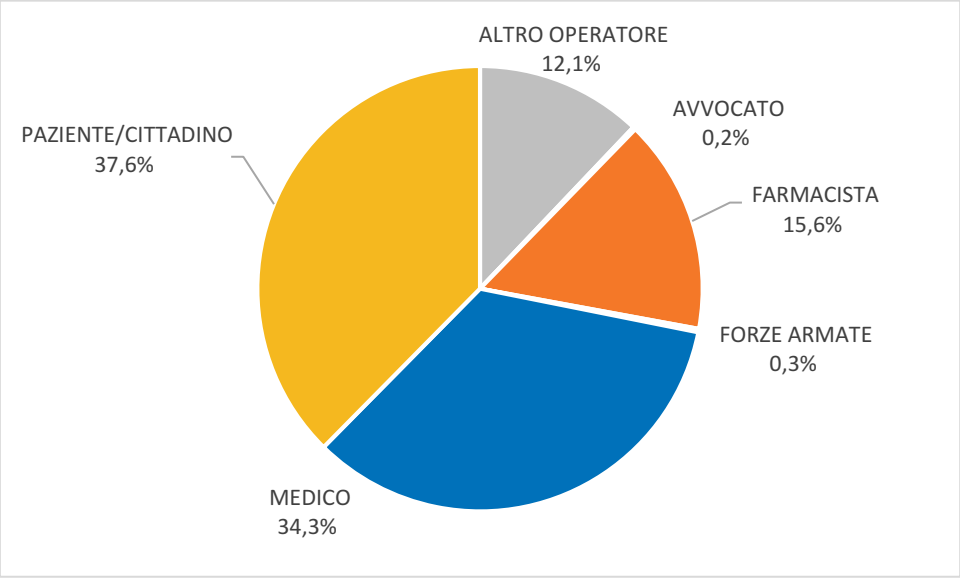
Figura 4 *- Distribuzione per sesso ed età delle segnalazioni inserite nella RNF*



Distribuzione per tipologia di segnalatore e tempo di insorgenza

Nella Figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Circa il 62% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 38% da paziente/cittadino, confermando il ruolo preponderante che quest'ultima tipologia di segnalatore sta ricoprendo nella segnalazione spontanea dei vaccini anti-COVID-19. Si ricorda che riportare dettagliatamente informazioni cliniche nella scheda di segnalazione e allegare la documentazione disponibile fa sì che la valutazione del singolo caso e dei casi che si riferiscono alla classe di eventi avversi segnalati, possa essere condotta in modo più corretto ed esaustivo, soprattutto per eventi gravi. Il 93,8% circa di queste segnalazioni è di tipo spontaneo.

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



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

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

TEMPO DI INSORGENZA	N° SEGNALAZIONI	%
0 giorni	61.022	45,4%
1 giorno	36.101	26,9%
2-7 giorni	17.320	12,9%
>7 giorni	14.444	10,8%
Non definibile	5.474	4,0%
Totale	***134.361***	***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 (72% circa) nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo e solo più raramente oltre le 48 ore successive alla somministrazione.

Distribuzione per gravità ed esito

L'**82,1%** (n. 110.353) delle segnalazioni inserite al 26/03/2022 è riferita a **eventi non gravi**, con un tasso di segnalazione pari a 81/100.000 dosi somministrate e il **17,8%** (n. 23.850) a **eventi avversi gravi**, con un tasso di 18 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. 158).

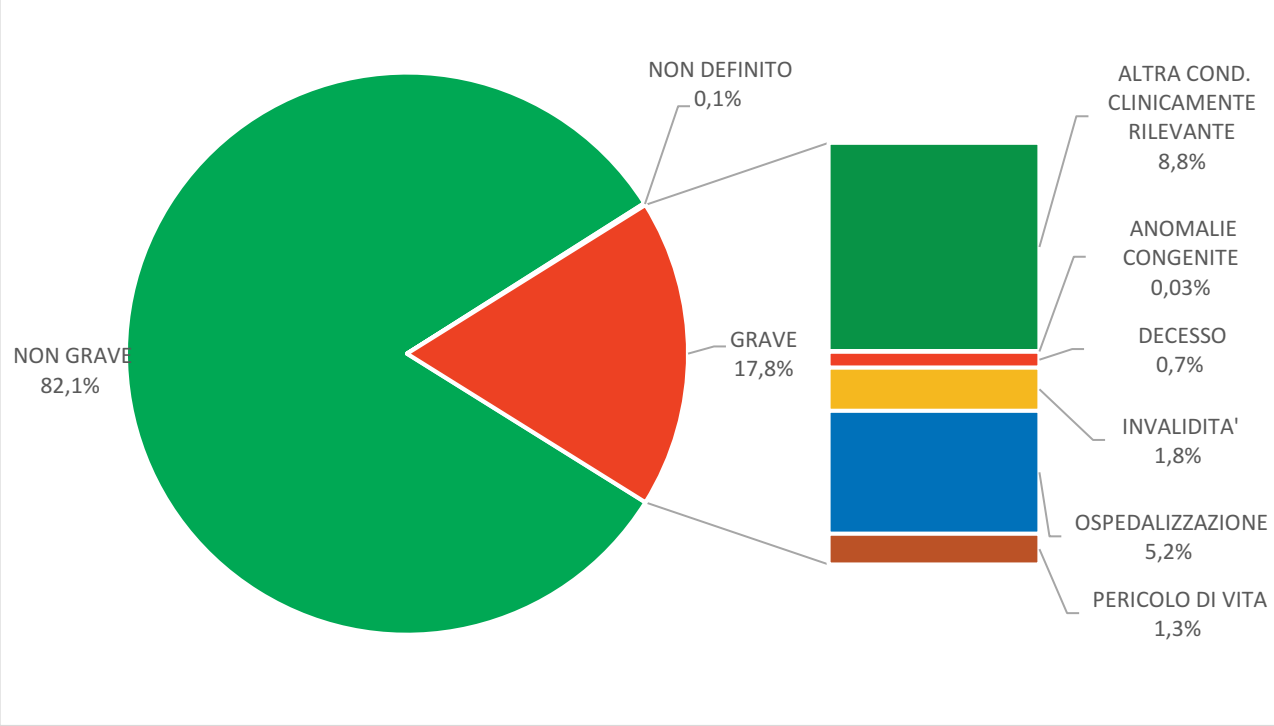
Come già riportato nei precedenti Rapporti, circa la metà degli eventi avversi gravi segnalati si verificano soprattutto nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione (circa il 49% dei casi, n. 11.675), mentre più raramente si osservano entro una settimana (circa 20% dei casi, n. 4.716) o nelle settimane successive (circa il 26% dei casi, n. 6.194). Nel restante 6% dei casi (n. 1.265), 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.

Quando una segnalazione è considerata grave?

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

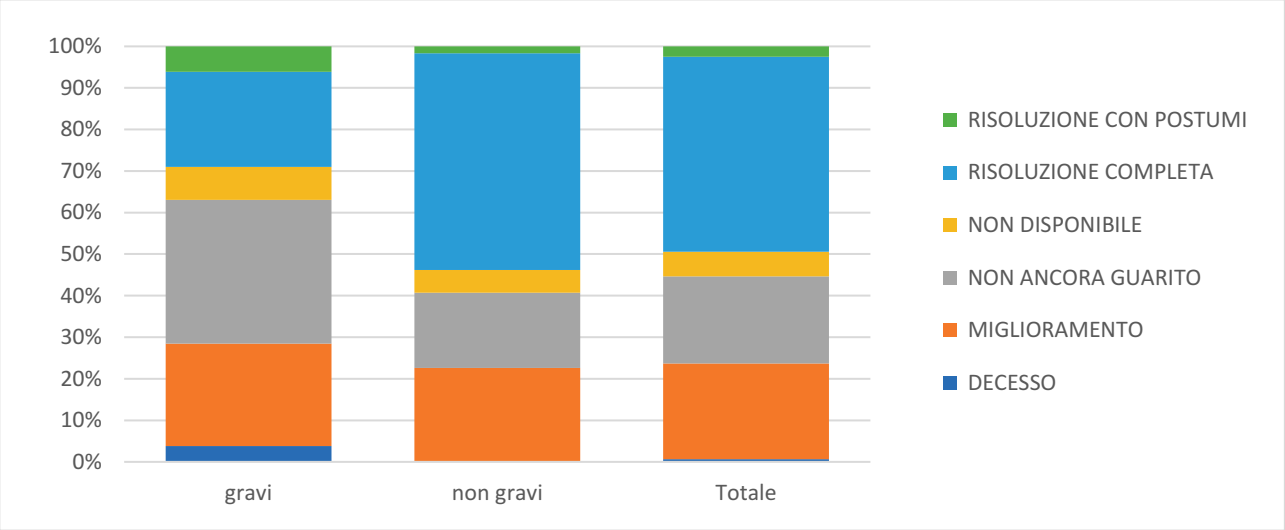
Nella Figura 6 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per gravità, con il dettaglio del criterio di gravità per le reazioni gravi relative a tutti i vaccini.

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



Il 75% circa delle segnalazioni non gravi riporta come esito "risoluzione completa" (guarigione) o "miglioramento" già al momento della segnalazione. Il 48% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito la "risoluzione completa" o il "miglioramento" dell'evento e il 35% risulta non ancora guarito al momento della segnalazione (Figura 7).

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



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

Segnalazioni gravi e nesso di causalità

Al momento della stesura di questo Rapporto, il nesso di causalità secondo l'algoritmo dell'OMS è stato inserito nell'87,4% (20.842/23.850) delle **segnalazioni di eventi avversi gravi**, ed è risultato correlabile alla vaccinazione nel 33,7% di tutte le segnalazioni gravi valutate (7.025/20.842), indeterminato nel 38,6% (8.052/20.842) e non correlabile nel 22,1% (4.604/20.842). Il 5,6% (1.161/20.842) delle segnalazioni valutate è inclassificabile, per mancanza di informazioni sufficienti. Le valutazioni inerenti alle segnalazioni gravi correlabili sono approfondite per singolo vaccino nella sezione dedicata.
Le schede non ancora valutate sono in corso di approfondimento, in attesa delle informazioni di follow-up necessarie a una corretta valutazione del caso, e sono periodicamente esaminate dai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) e dal Gruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza.

Decessi e nesso di causalità

Complessivamente, dopo aver verificato la presenza di duplicati, ovvero di casi per cui è stata inserita più di una segnalazione, 879 segnalazioni gravi hanno avuto esito fatale, indicato al momento della segnalazione o come informazione acquisita successivamente al follow-up, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità. Il tasso è sovrapponibile a quanto riportato nel Rapporto precedente: 0,65 eventi con esito fatale segnalati ogni 100.000 dosi somministrate. 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 disponibili. La distribuzione di questi casi a esito fatale per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 3.

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

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	569	0,64
Spikevax	162	0,48
Vaxzevria	31	2,06
Janssen	117	0,96
Totale	***879***	***0,65***

Il 53% dei casi (n. 462) riguarda donne, il 46% uomini (n. 408) mentre l'1% (9 schede) non riporta questo dato. L'età media è di 79 anni e nel 71,4% dei casi il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è compreso tra 0 e 14 giorni, non definito nel 6,8% dei casi e con intervallo maggiore di 14 giorni nel rimanente 21,8% dei casi. In 509 casi il decesso è registrato dopo la 1ª dose, in 275 dopo la 2ª e in 95 dopo la 3ª dose.
L'85,1% (748/879) delle segnalazioni con esito decesso presenta una valutazione del nesso di causalità con l'algoritmo dell'OMS, in base al quale il 58,4% dei casi (437/748) è non correlabile, il 28,5% (213/748) indeterminato e il 9,5% (71/748) inclassificabile per mancanza di informazioni sufficienti. Complessivamente, 27 casi (3,6%) sui 748 valutati sono risultati correlabili (circa 0,2 casi ogni milione di dosi somministrate), di cui 22 già descritti nei Rapporti precedenti. Le rimanenti 5 segnalazioni si riferiscono a 2 casi di trombosi trombocitopenica a seguito di vaccinazione con vaccino a vettore adenovirale in 2 pazienti per i quali si sono recentemente resi disponibili i documenti clinici per la valutazione; in 3 casi i pazienti sono deceduti a causa di complicanze legate al COVID-19 dopo aver completato il ciclo vaccinale (vaccinazione inefficace).

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, hanno visto sovrapporsi la somministrazione di 1ᵉ, 2ᵉ, 3ᵉ e ora 4ᵉ dose di vaccino, in un quadro logistico piuttosto complesso.
Nella Tabella 4 sono riportati i tassi di segnalazione di sospetti eventi avversi per tipologia di vaccino e numero di dose.

***Tabella 4** - Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose*

Vaccino	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen	Nuvaxovid*	Tutti i vaccini
Tasso di segnalazione relativo alla 1ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	149	143	335	115	170	171
Intervallo di Confidenza al 95%	*148-150*	*140-146*	*331-339*	*110-120*	*121-219*	*170-172*
Tasso di segnalazione relativo alla 2ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	87	57	35	-	-	76
Intervallo di Confidenza al 95%	*86-88*	*55-59*	*33-37*	-	-	*75-77*
Tasso di segnalazione relativo alla 3ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	32	26	-	-	-	29
Intervallo di Confidenza al 95%	*31-33*	*25-27*	-	-		*28-30*
Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)	**101**	**58**	**196**	**115**	**170**	**99**
Intervallo di Confidenza al 95%	*100-102*	*57-59*	*194-198*	*110-120*		*121-219*

** il dato è da considerarsi preliminare perché basato su un basso numero di segnalazioni e dosi somministrate inferiori a 100.000.*

Come già osservato nei precedenti Rapporti, i tassi di segnalazione relativi alla 2ª dose sono inferiori a quelli relativi alla 1ª, con una differenza molto pronunciata per il vaccino Vaxzevria, e ancora più bassi per la 3ª. Relativamente alla 4ª dose, la popolazione esposta è ancora piuttosto limitata e sono pervenute soltanto 3 segnalazioni, pertanto non è possibile fare valutazioni statistiche.

Le segnalazioni di sospette reazioni averse ai vaccini anti-COVID-19

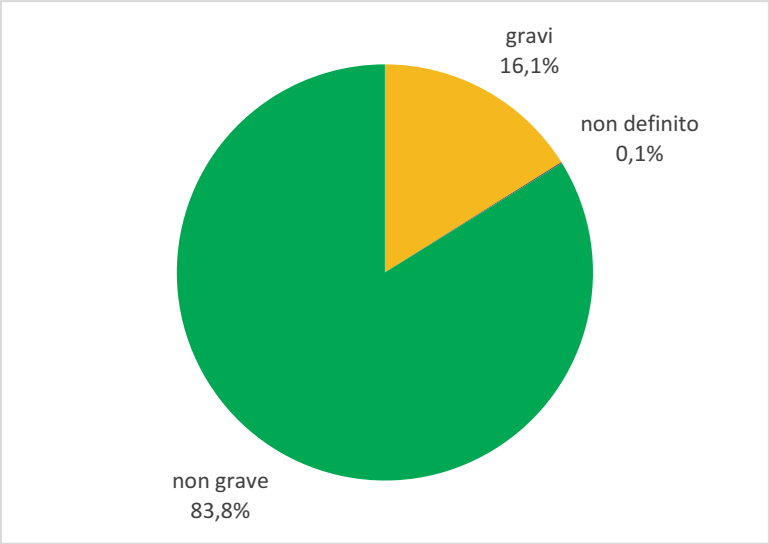
Gli AEFI sono inseriti in RNF secondo un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) che prevede termini preferiti (concetti medici unici come segni, sintomi, malattie, ecc.), successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e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

Nei paragrafi successivi, sono descritte le analisi delle segnalazioni per tipologia di evento segnalato in base alla SOC e al termine preferito (PT) per i cinque vaccini utilizzati. Poiché una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni.
Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

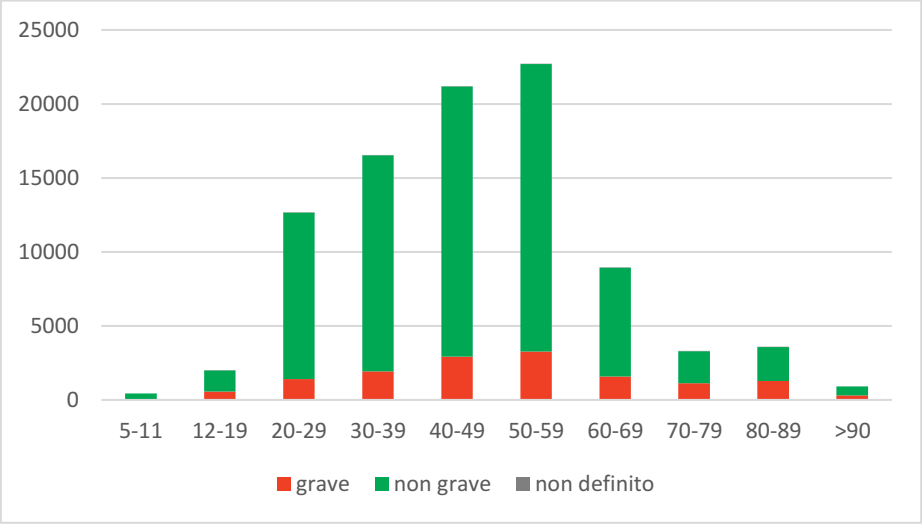
Sono state inserite 89.315 segnalazioni per il vaccino Comirnaty, con un tasso di segnalazione di 101 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 100-102). La maggior parte di queste segnalazioni (83,8%) sono state inserite come non gravi e una minor percentuale (16,1%) come gravi (la gravità non è definita nello 0,1%), come riportato nella Figura 8.

Figura 8 *- Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty in base alla gravità, indipendentemente dalla dose*



Il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato dopo 1ª, 2ª o 3ª dose. Il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante”, seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione”. Il 45% circa delle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell’evento avverso, laddove in circa il 34% dei casi è riportato l’esito “non ancora guarito” al momento della segnalazione.
La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da bambini, adolescenti e grandi anziani (Figura 9).

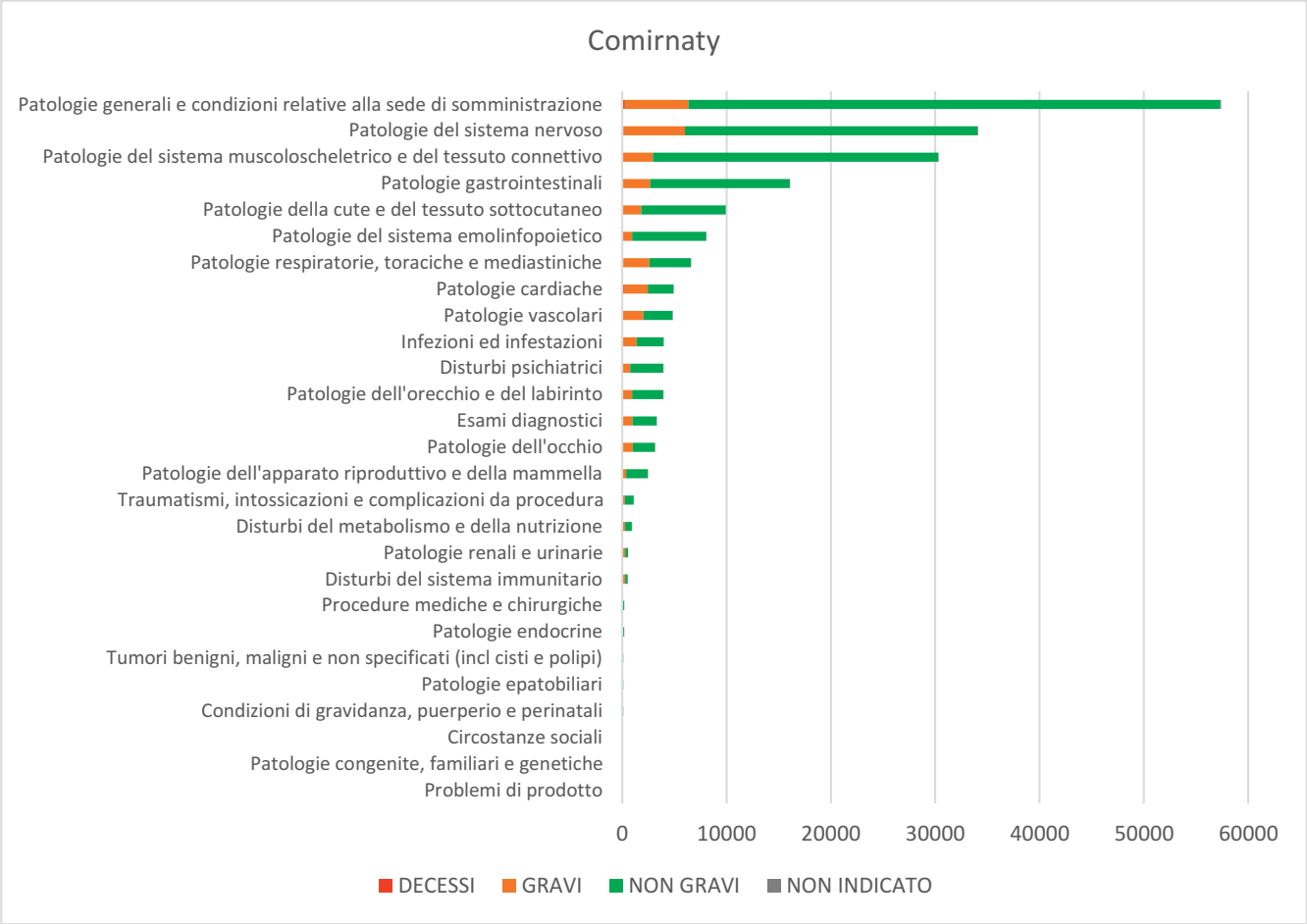
Figura 9 *- Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose*



Nella Figura 10 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica.

Come già evidenziato nei precedenti Rapporti, il maggior numero di sospette reazioni avverse al vaccino Comirnaty rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto parestesie, cefalee e capogiri, delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni, e delle patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

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



Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty

Circa 4,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione (6,4 ogni 100.000 prime dosi, 4,2 ogni 100.000 seconde dosi e 1,5 ogni 100.000 terze dosi). In base al criterio di gravità, il 67% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave- altra condizione clinicamente rilevante", il 24% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" e il 4,5% come "grave - pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 41% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 27%.

Febbre alta, cefalea e dolori muscolari e articolari diffusi rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati (rispettivamente 1,3 - 1 - 0,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty), seguiti da astenia e parestesie (0,5 casi ogni 100.000 dosi).

Gli eventi avversi di speciale interesse per il vaccino Comirnaty hanno una frequenza da rara a molto rara, con un tasso di segnalazione variabile a seconda delle classi di età:

1. <u>Miocardite</u>:
   - il tasso di segnalazione complessivo dei casi di miocardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Comirnaty è sostanzialmente sovrapponibile rispetto alla precedente valutazione riportata nel Rapporto Annuale e corrisponde a circa 2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, senza sostanziali differenze dopo 1ª e 2ª dose; il tasso di segnalazione dopo 3ª dose è di circa 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate;

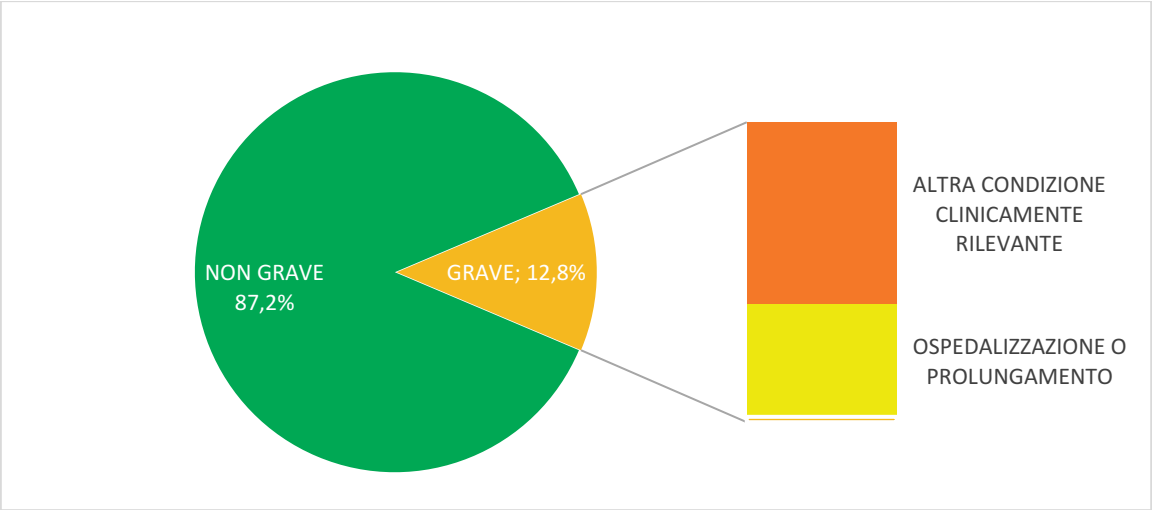
- la maggior parte dei casi riguarda soggetti di sesso maschile di età compresa fra 12 e 29 anni, con un tasso di segnalazione di circa 1,8 casi per 1.000.000 di 1e dosi, 2,2 casi per 1.000.000 di 2e dosi e 0,6 casi ogni 1.000.000 di 3e dosi;
- circa il 50% dei casi riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento della sintomatologia; la restante percentuale di casi riporta prevalentemente l'esito non ancora guarito; non sono stati segnalati decessi.

2. Pericardite:
   - il tasso di segnalazione complessivo dei casi di pericardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Comirnaty è rimasto sostanzialmente invariato ed è di circa 4 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, senza sostanziali differenze dopo 1ª e 2ª dose; il tasso di segnalazione dopo 3ª dose è di circa 1,2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate;
   - la maggior parte dei casi riguarda soggetti di età compresa fra 30 e 50 anni, senza differenze nettamente apprezzabili fra maschi e femmine;
   - circa il 46% dei casi riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento della sintomatologia; la restante percentuale di casi riporta prevalentemente l'esito non ancora guarito; non sono stati segnalati decessi nei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo il Brighton Collaboration Group.
3. Paralisi periferica del nervo facciale:
   - complessivamente sono stati riportati circa 4 casi di paralisi periferica del nervo facciale ogni 1.000.000 di dosi somministrate di Comirnaty, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 30 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile;
   - la maggior parte dei casi si è verificata dopo la 1ª dose (6,6 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate) e più raramente dopo la 2ª dose (3,1 casi ogni 1.000.000 di dosi); dopo la 3ª dose, il tasso di segnalazione di paralisi facciale periferica è di circa 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate;
   - in circa il 70% dei casi, l'esito riportato è risoluzione completa o miglioramento del deficit.
4. Shock anafilattico:
   - non sono state osservate significative variazioni del tasso di segnalazione dei casi (stabile a 3 casi/1.000.000 dosi).

Le vaccinazioni in età pediatrica (fascia di età 5-11 anni)

L'unico vaccino attualmente utilizzato per la vaccinazione dei i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni in Italia è Comirnaty. A tale scopo, viene utilizzato un dosaggio pari a 1/3 della dose dell'adulto e il ciclo primario consiste in 2 dosi somministrate a distanza di almeno 3 settimane. Al momento, non è raccomandata la somministrazione di una dose booster in questa fascia di età.
Al 26/03/2022 risultano inserite complessivamente 439 segnalazioni per il vaccino Comirnaty nella fascia di età 5-11 anni (circa lo 0,3% delle segnalazioni totali), con un tasso di segnalazione di circa 21 casi ogni 100.000 dosi (95% CI: 18-23), in assenza di una particolare distribuzione per sesso. Il 94% di queste segnalazioni è attribuito alla 1ª dose e solo il 6% alla 2ª.
Circa l'87,2% delle segnalazioni è inserita come non grave e il 12,8% come grave, prevalentemente come "altra condizione clinicamente rilevante" (Figura 11). Non sono presenti segnalazioni di decesso in questa fascia di età.

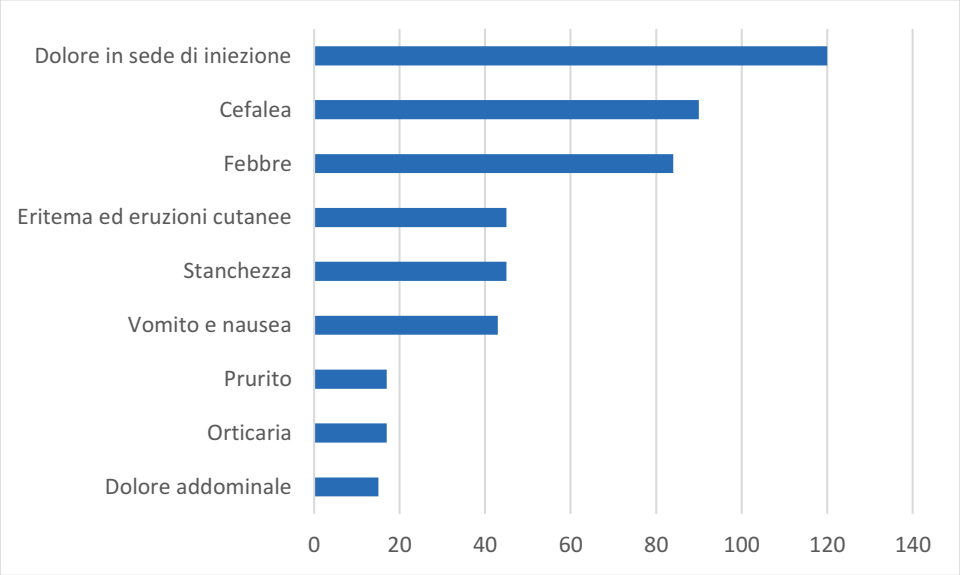
Figura 11 *- Distribuzione delle segnalazioni pediatriche dopo vaccino Comirnaty in base alla gravità, indipendentemente dalla dose*



Il 62% delle segnalazioni ha riportato come esito la risoluzione completa della reazione e il 18,4% un miglioramento.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati per il vaccino Comirnaty, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità, sono stati dolore in sede di iniezione, cefalea, febbre e stanchezza (Figura 12).

Figura 12 *- Distribuzione per termine preferito delle segnalazioni pediatriche dopo vaccino Comirnaty, indipendentemente dalla dose*

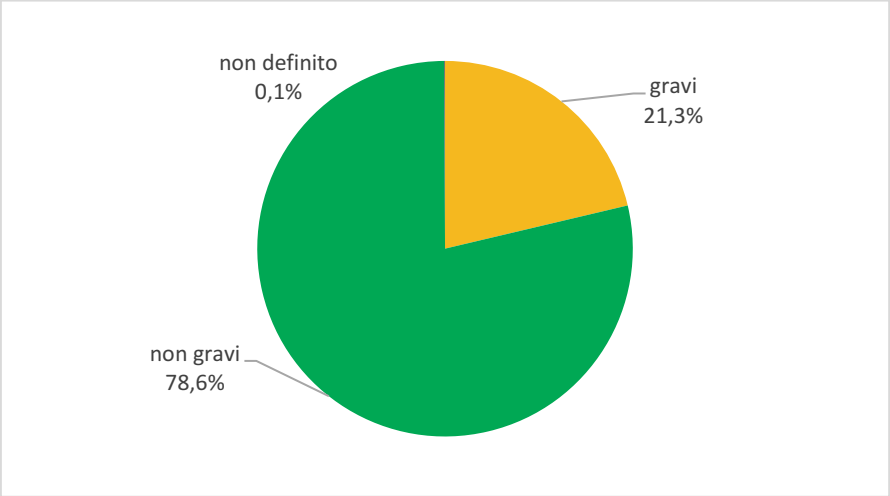


Circa 1,8 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni è risultata grave correlabile. L'evento grave correlabile più frequentemente segnalato è lo svenimento, prevalentemente nell'immediatezza della vaccinazione, che si è presentato in 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Fra gli altri eventi avversi gravi correlabili più segnalati, i più frequenti sono la cefalea intensa e l'iperpiressia (entrambi con un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000).

Vaccino Spikevax (Moderna)

Complessivamente, sono state inserite 19.472 segnalazioni per il vaccino Spikevax, con un tasso di segnalazione di 58 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 57-59). Circa il 78,6% di queste segnalazioni è stato inserito come non grave e il 21,3% come grave (la gravità non è definita nello 0,1%), come riportato nella Figura 13.

Figura 13 *- Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax in base alla gravità, indipendentemente dalla dose*

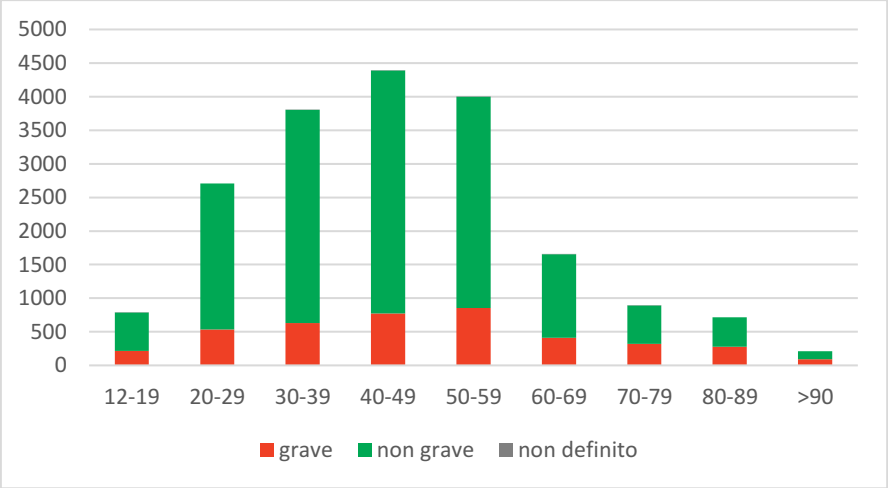


Anche per il vaccino Spikevax, il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato dopo 1ª, 2ª o 3ª dose.

Il criterio di gravità maggiormente riportato è "grave – altra condizione clinicamente rilevante", seguito da "grave – ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione". Il 57% circa delle segnalazioni ha come esito risoluzione completa o miglioramento dell'evento avverso; in circa il 32% dei casi è riportato l'esito "non ancora guarito" al momento della segnalazione.

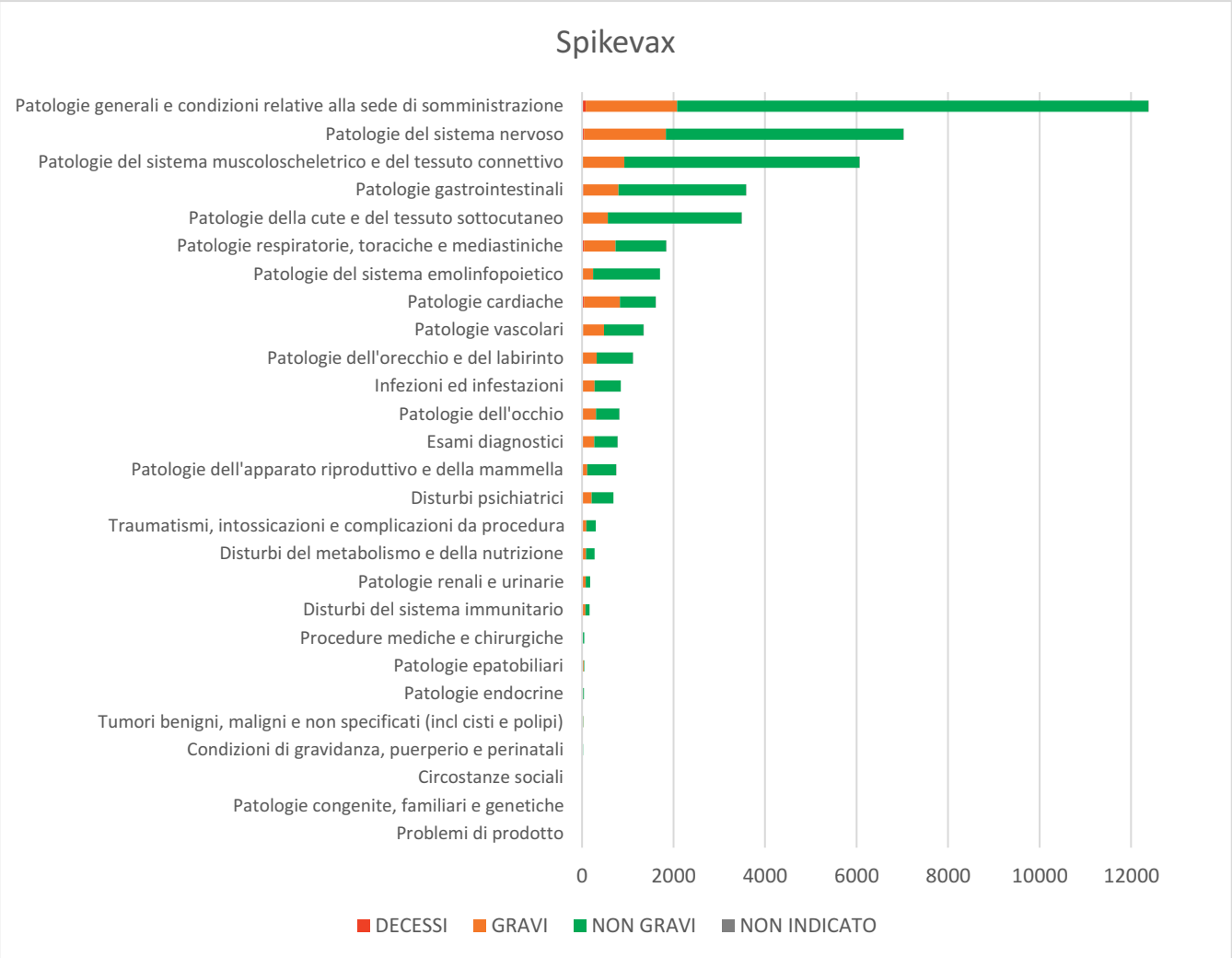
La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da adolescenti e grandi anziani (Figura 14).

Figura 14 *- Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose*



Nella Figura 15 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica. Come già evidenziato nei precedenti Rapporti, la maggior parte delle sospette reazioni avverse al vaccino Spikevax rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto parestesie, cefalee e capogiri, delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni, e delle patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

Figura 15 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica (SOC)*



Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax

Circa 3,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione (7,8 ogni 100.000 prime dosi, 4,2 ogni 100.000 seconde dosi e 1,4 ogni 100.000 terze dosi). In base al criterio di gravità, il 60% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave- altra condizione clinicamente rilevante", il 28% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" e il 6,5% come "grave - pericolo di vita". La risoluzione completa

della reazione avversa è riportata come esito nel 28% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 33% circa.

Febbre alta, cefalea e astenia rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati (rispettivamente 1,1 – 0,9 - 0,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax), seguiti da dolori articolari e muscolari (0,7 casi ogni 100.000 dosi).

Il tasso di segnalazione dei casi di shock anafilattico è rimasto sostanzialmente invariato rispetto alla precedente valutazione riportata nel Rapporto annuale (2 casi/1.000.000 dosi).

Gli eventi avversi di speciale interesse per il vaccino Spikevax hanno una frequenza da rara a molto rara, con un tasso di segnalazione variabile a seconda delle classi di età:

1. Miocardite:
   - il tasso di segnalazione complessivo dei casi di miocardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Spikevax è sovrapponibile alla precedente valutazione e corrisponde a circa 4,5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, con una differenza significativa dopo 1ª (4,2/1.000.000) e 2ª dose (9,8/1.000.000); il tasso di segnalazione dopo 3ª dose è di circa 0,5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate;
   - l'andamento per classe di età è sovrapponibile a quello del vaccino Comirnaty, con la maggior parte dei casi nel sesso maschile e nella classe di età compresa fra 12 e 29 anni (4,5 casi per 1.000.000 di prime dosi, 10,2 casi per 1.000.000 di seconde dosi e 0,3 casi ogni 1.000.000 di terze dosi;
   - l'esito riportato per questi casi di miocardite è risoluzione completa o miglioramento in circa la metà dei casi, mentre la restante percentuale riporta l'esito non ancora guarito al momento della segnalazione; non sono segnalati decessi.
2. Pericardite:
   - il tasso di segnalazione complessivo dei casi di pericardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Spikevax è rimasto sostanzialmente invariato ed è di circa 5,4 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, senza sostanziali differenze dopo 1ª e 2ª dose; il tasso di segnalazione dopo 3ª dose è di circa 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate;
   - la maggior parte dei casi riguarda soggetti di età più avanzata, compresa fra 30 e 60 anni, senza differenze nettamente apprezzabili fra maschi e femmine;
   - circa il 49% dei casi riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento della sintomatologia; la restante percentuale di casi riporta prevalentemente l'esito non ancora guarito; non sono stati segnalati decessi nei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo il Brighton Collaboration Group.

Anche per i casi di miocardite/pericardite dopo vaccinazione con Spikevax è in corso una rivalutazione dei casi attraverso l'acquisizione di informazioni di follow-up

3. Paralisi periferica del nervo facciale:
   - complessivamente sono stati riportati circa 0,3 casi di paralisi periferica del nervo facciale ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 40 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile;
   - la maggior parte dei casi si è verificata dopo la 1ª dose (0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e più raramente dopo la 2ª dose (0,2 casi ogni 100.000 dosi); dopo 3ª dose, il

tasso di segnalazione di paralisi facciale periferica è di circa 0,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate;

- in circa il 59% dei casi, l'esito riportato è risoluzione completa o miglioramento del deficit.

Nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, sono stati inoltre osservati circa 6 casi di sindrome da perdita capillare (capillary leak syndrome, CLS) dopo vaccinazione con Spikevax, quasi esclusivamente in soggetti che avevano già presentato in passato un episodio di questa rarissima patologia. Questi casi sono stati portati all'attenzione del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA attraverso una procedura di segnale avviata dall'AIFA. A seguito degli approfondimenti condotti sui casi italiani e sugli ulteriori casi europei e globali, il PRAC dell'EMA ha raccomandato di inserire un'avvertenza nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo sull'aumentato rischio di recidiva dopo vaccinazione con Spikevax di sindrome da perdita capillare in persone già affette da questa rarissima condizione. Poiché tale recidiva può essere prevenuta con un'adeguata terapia di profilassi, tale avvertenza suggerisce che i pazienti affetti da CLS vengano valutati da specialisti in materia prima di effettuare la vaccinazione con Spikevax.

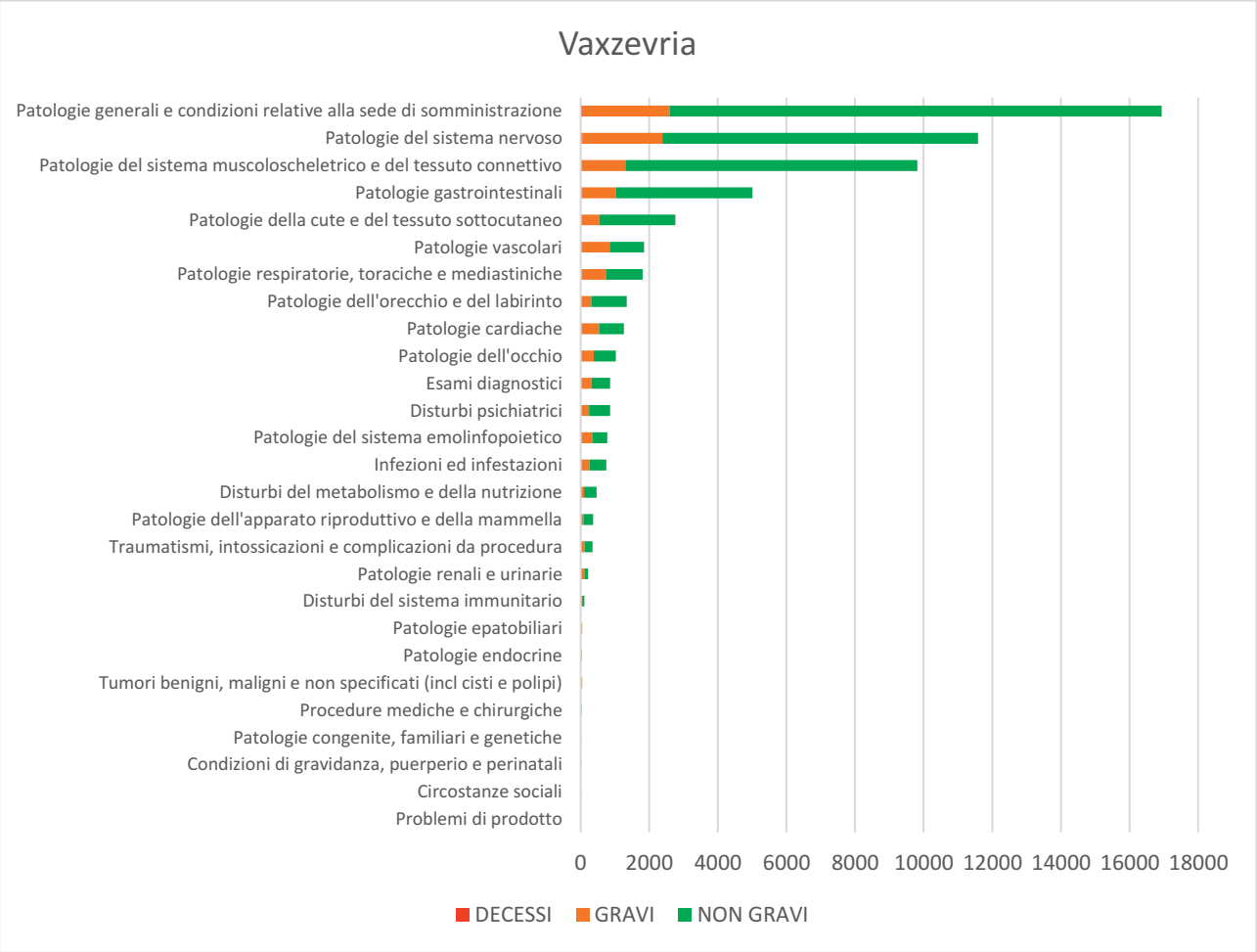
Per entrambi i vaccini a mRNA, prosegue il monitoraggio degli altri eventi avversi di speciale interesse evidenziati nella lista prioritaria definita dal Brighton Collaboration Group/SPEAC ma, al momento, per alcuni di essi non risultano segnalazioni o il numero di segnalazioni è molto limitato e i pochi casi segnalati presentano numerosi elementi confondenti, soprattutto caratterizzati da un tempo di insorgenza molto ampio dopo vaccinazione in presenza di altre possibili cause per l'evento segnalato.

Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Considerata la progressiva riduzione delle dosi somministrate nel tempo, la distribuzione dei sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con il vaccino Vaxzevria non ha subito sostanziali modificazioni rispetto a quella riportata nei precedenti Rapporti, dal momento che sono state inserite nel trimestre meno di 500 segnalazioni riferite perlopiù a seguito di somministrazioni avvenute nei mesi precedenti e inserite in ritardo.

Le sospette reazioni avverse più segnalate rientrano nella classe organo-sistemica delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione e sono caratterizzate soprattutto da febbre, reazioni locali nel sito di inoculazione e stanchezza/astenia (Figura 16). Meno frequenti sono le patologie del sistema nervoso, rappresentate prevalentemente da cefalea o sonnolenza e dalle patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, per la maggior parte riportate come dolori muscoloscheletrici, spesso in associazione fra loro e con l'aumento della temperatura. Meno frequenti sono i disturbi gastrointestinali con nausea, vomito o diarrea e le patologie della cute e del sottocutaneo con eritema o reazioni di tipo orticaria.

Figura 16 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica (SOC)*



Circa il 79,5% delle segnalazioni al vaccino Vaxzevria è stata inserita come non grave e il 20,4% come grave (nello 0,1% dei casi la gravità non è definita), con una distribuzione per tipologia di evento di tali reazioni gravi che non si discosta significativamente da quella riportata nella Figura 16. Complessivamente, sono state inserite 23.826 segnalazioni per il vaccino Vaxzevria, con un tasso di segnalazione di 196 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi è pressoché stabile a circa 40 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccino Vaxzevria.

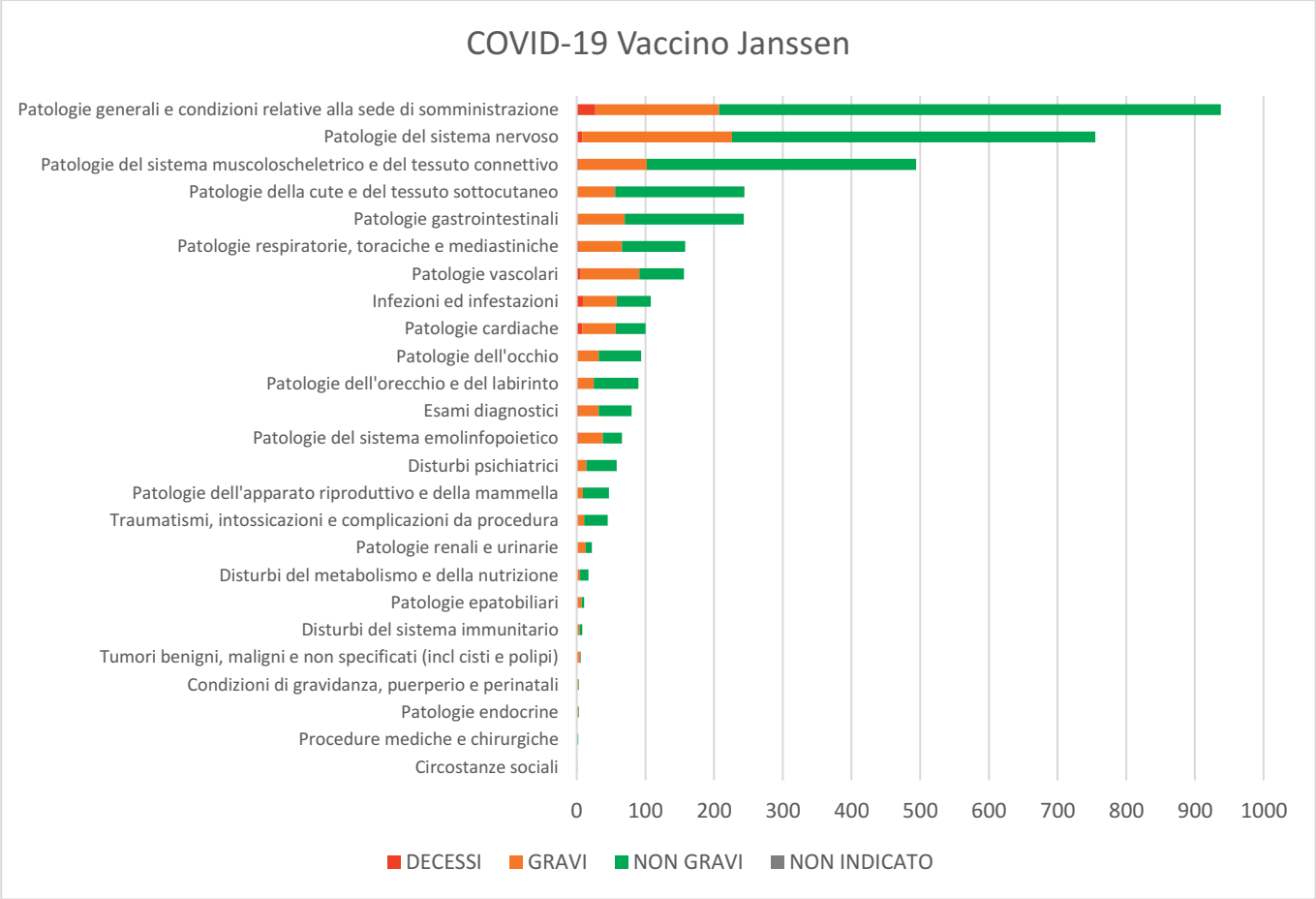
Eventi avversi gravi correlabili a Vaxzevria

Sono state osservate circa 14 segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria. I più comuni 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 reazioni vegetative, nausea e vomito, con un tasso di circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguiti da reazioni locali, brividi, dolori articolari e muscolari e astenia (poco più di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate).
Rispetto al precedente Rapporto Non sono state osservate variazioni del tasso di segnalazione per la sindrome di Guillain-Barrè e per la trombosi associata a trombocitopenia (VITT).

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 17).

***Figura 17** - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino COVID-19 Vaccino Janssen in base alla classe sistemico-organica (SOC)*



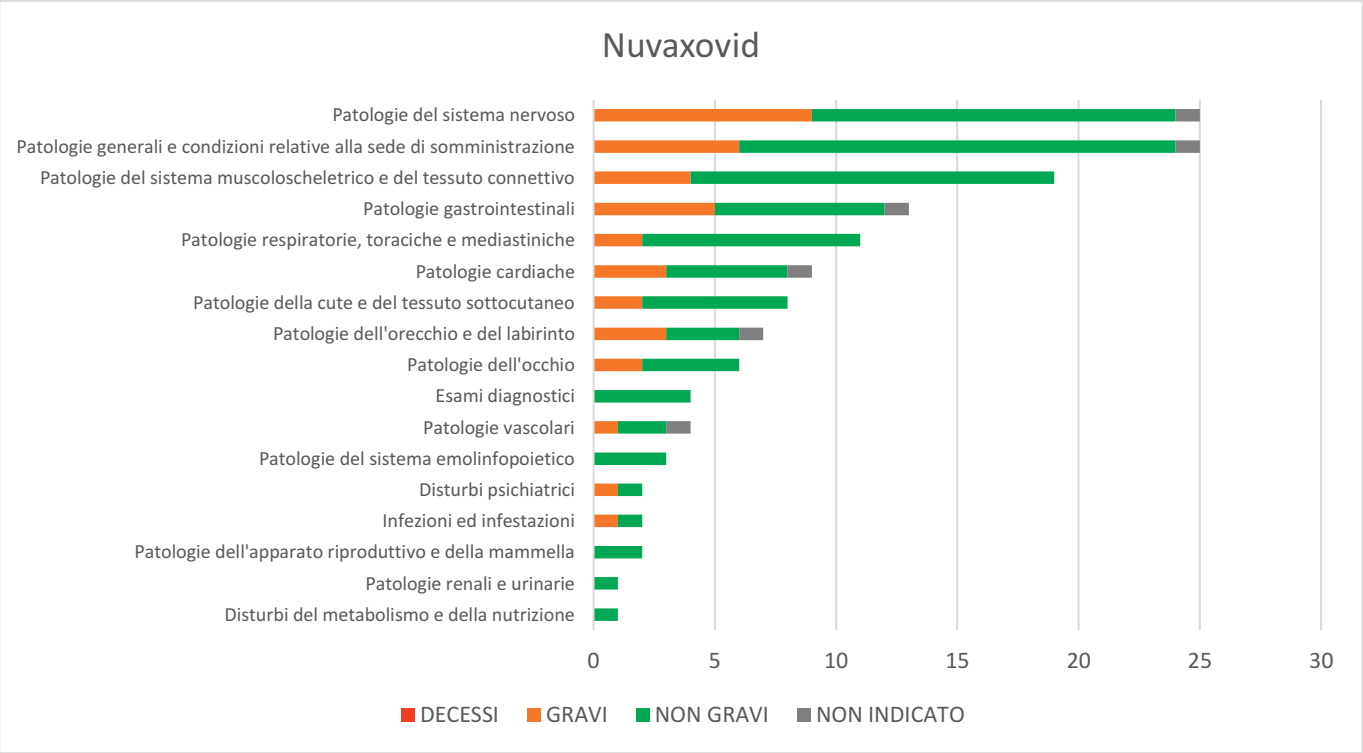
Eventi avversi gravi correlabili a COVID-19 Vaccino Janssen

Circa 7,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione, il 48% delle quali inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 36% come "ospedalizzazione" e il 7% come "pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 20% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 35%. Il nesso di causalità è stato valutato in poco più del 70% delle segnalazioni gravi. La numerosità delle segnalazioni gravi correlabili è aumentata di poco, come prevedibile, visto l'uso limitato nel periodo (n. 112 segnalazioni totali). Le reazioni avverse gravi correlabili più frequentemente osservate sono febbre, cefalea, disturbi gastrointestinali, parestesie (poco più di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate), seguite da nausea/vomito, sincope e artralgia (meno di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Nel periodo considerato è stato inserito un nuovo caso di VITT, in ritardo di 7 mesi dall'insorgenza; il tasso di segnalazione è rimasto immutato.

Nuvaxovid

Il 23 dicembre 2021 è stato autorizzato il vaccino Nuvaxovid (Novavax) basato su piattaforma proteica (proteina spike ricombinante) con l'aggiunta di adiuvante Matrix-M. Il vaccino è autorizzato a partire dai 18 anni di età, come ciclo primario di due dosi a distanza di tre settimane. L'uso di questo vaccino è attualmente raccomandato solo in persone mai vaccinate in quanto non ci sono dati sulla vaccinazione di tipo eterologo o sulla necessità di eventuali dosi booster. L'uso effettivo di tale vaccino è iniziato in Italia il 28 febbraio 2022 e al 26 marzo 2022 sono state inserite in RNF 47 segnalazioni aventi come sospetto il vaccino Nuvaxovid, tutte riferite a 1e dosi, a fronte di un totale di 27.578 dosi somministrate (il tasso di segnalazione di 170/100.000 dosi [CI: 121-219] è da considerarsi con cautela visto il basso numero delle segnalazioni e la minima esposizione della popolazione).
Diciannove schede sono riferite a pazienti di sesso maschile, 28 a pazienti di sesso femminile, nella fascia d'età 21-65 anni (in un solo caso non è stata indicata l'età del vaccinato). Le sospette reazioni avverse segnalate sono insorte entro 8 giorni dalla somministrazione del vaccino (4 schede non riportavano la data di somministrazione); l'81% circa sono classificate come non gravi (n. 38) mentre il 19% (n. 9) sono segnalate come gravi. Il causality assessment è stato effettuato su 6 segnalazioni gravi delle 9 totali ed è risultato indeterminato in 5 casi e correlabile in un caso (reazione locale). Gli altri casi gravi hanno riguardato una possibile Paralisi di Bell, due episodi sincopali, due sindromi simil influenzali, infiammazione tendinea, dolore locale esteso, manifestazioni neuro-allergologiche. Considerato l'esiguo numero di segnalazioni e la bassa esposizione nella popolazione non è possibile effettuare delle valutazioni di tipo statistico sui dati attualmente disponibili. Nella Figura 18 si riporta comunque la distribuzione per SOC delle segnalazioni pervenute.

Figura 18 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Nuvaxovid in base alla classe sistemico-organica (SOC)*



Considerazioni generali sui dati

Nella Tabella 5 è riassunto l'andamento dei principali parametri alla data del 26/03/2022 e al 26/12/2021 (Rapporto annuale). Per i periodi precedenti si rimanda alla relativa sezione (presente a partire dal Rapporto #4) dei Rapporti finora pubblicati (https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19). Si precisa che il Rapporto annuale è stato considerato come il Rapporto #10, pertanto l'attuale Rapporto viene numerato come #11.

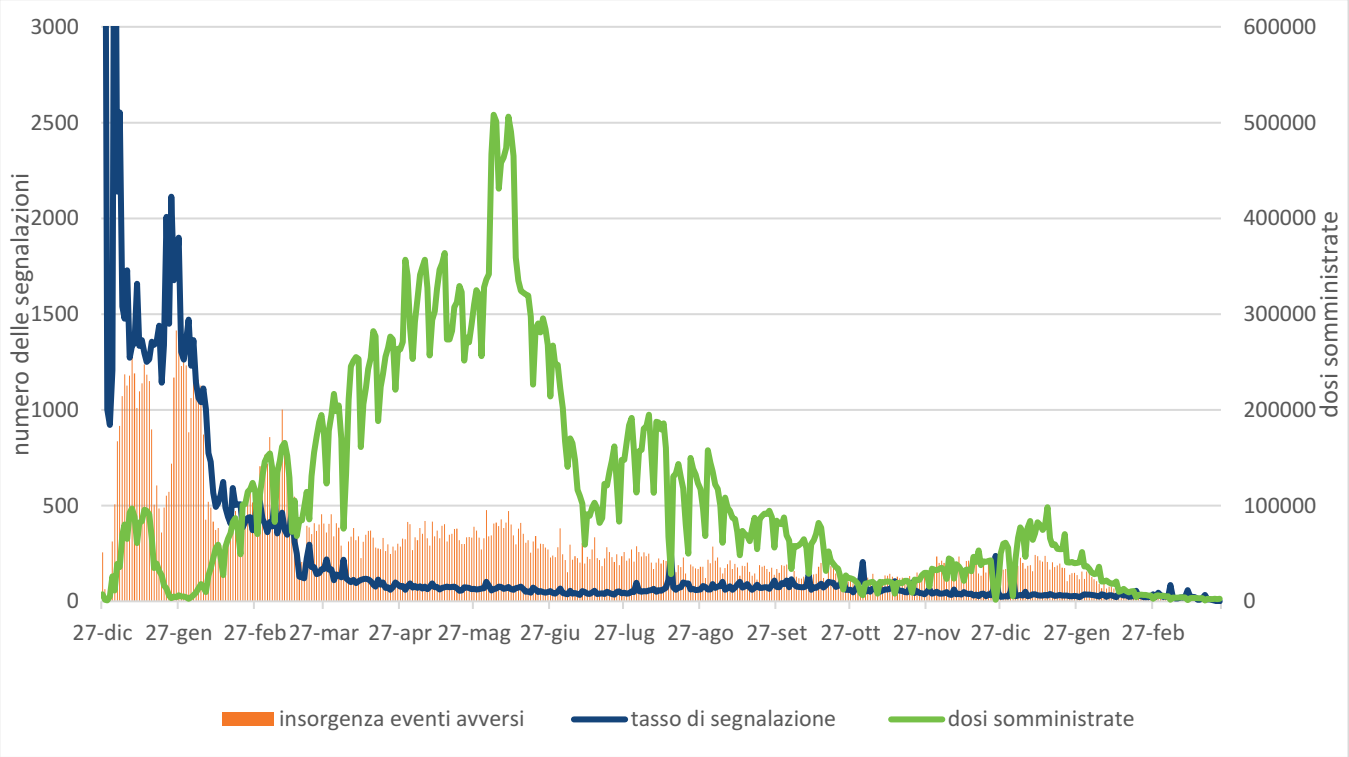
Tabella 5 *- Dati riassuntivi*

	Rapporto annuale al 26/12/2021	Rapporto #11 1° trimestre 2022 al 26/03/2022
dosi somministrate	108.530.987	135.842.259
segnalazioni eventi avversi	117.920	134.361
segnalazioni nel periodo	117.920	16.441
tasso di segnalazione	109	99
tasso di segnalazione per sesso maschile	65	61
tasso di segnalazione per sesso femminile	148	134
tasso di segnalazione 1ª dose	163	171
tasso di segnalazione 2ª dose	81	76
tasso di segnalazione 3ª dose	22	29
tasso di segnalazione reazioni gravi	18	18
tasso di segnalazione gravi per sesso maschile	13	13
tasso di segnalazione gravi per sesso femminile	21	21
tasso di segnalazione reazioni gravi senza casi con criterio "clinicamente rilevante"	8,6	8,9
tasso di segnalazioni decessi	0,7	0,65
Fonte della segnalazione		
Medico	35,6%	34,2%
Farmacista	16,7%	15,6%
Altro operatore sanitario	12,8%	12,1%
Paziente/cittadino	34,5%	37,6%
Avvocato	0,2%	0,2%
Forze Armate	0,2%	0,3%
Comirnaty		
tasso di segnalazione	107	101
tasso di segnalazione 1ª dose	143	149
tasso di segnalazione 2ª dose	92	87
tasso di segnalazione 3ª dose	26	33
tasso di segnalazione reazioni gravi	15	16
Spikevax		
tasso di segnalazione	64	58
tasso di segnalazione 1ª dose	113	143
tasso di segnalazione 2ª dose	68	57
tasso di segnalazione 3ª dose	17	26
tasso di segnalazione reazioni gravi	12	12

	Rapporto annuale al 26/12/2021	Rapporto #11 1° trimestre 2022 al 26/03/2022
Vaxzevria		
tasso di segnalazione	192	196
tasso di segnalazione 1ª dose	329	335
tasso di segnalazione 2ª dose	34	35
tasso di segnalazione reazioni gravi	38	40
Vaccino Janssen		
tasso di segnalazione	105	115
tasso di segnalazione reazioni gravi	28	33
Vaccino Nuvaxovid		
tasso di segnalazione	-	170
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	33

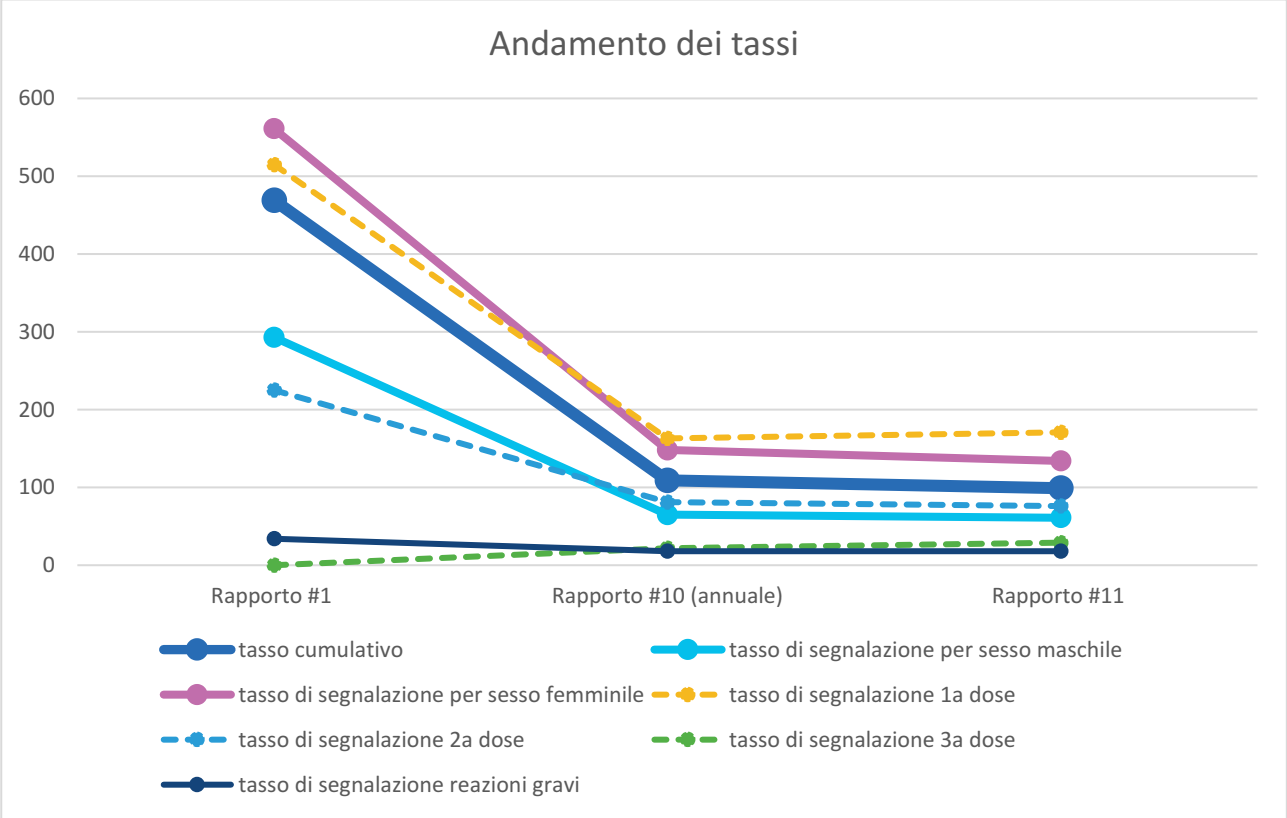
Nella Figura 19 è descritto l'andamento delle segnalazioni, dei tassi e delle dosi nel tempo. Il picco dei tassi è stato registrato all'inizio della campagna vaccinale, a causa del basso numero di dosi e dell'alto numero di segnalazioni insorte nel periodo, con il proseguire della campagna vaccinale i tassi sono andati progressivamente diminuendo, per aumento delle dosi somministrate e diminuzione delle segnalazioni, raggiungendo un valore minimo dei tassi a dicembre 2021 poi mantenuto nel tempo.

Figura 19 *- Andamento delle segnalazioni, tassi e dosi nel tempo*



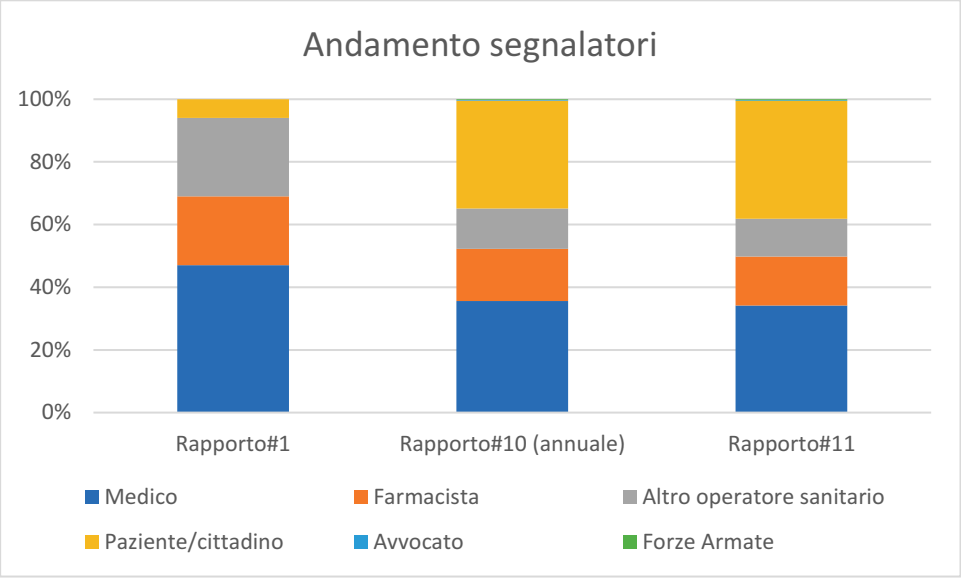
Nella Figura 20 è indicato l'andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità ed eventi fatali. Per semplicità si riportano i tassi del primo Rapporto (al 26/01/2021), del Rapporto annuale (al 26/12/2021) e del primo trimestre del 2022, oggetto del presente Rapporto. Tutti i tassi sono drasticamente scesi nel tempo, rispetto al Rapporto annuale i tassi sono ancora in leggera discesa, tranne il tasso della 1ª dose che presenta un modesto incremento.

Figura 20 *- Andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità*



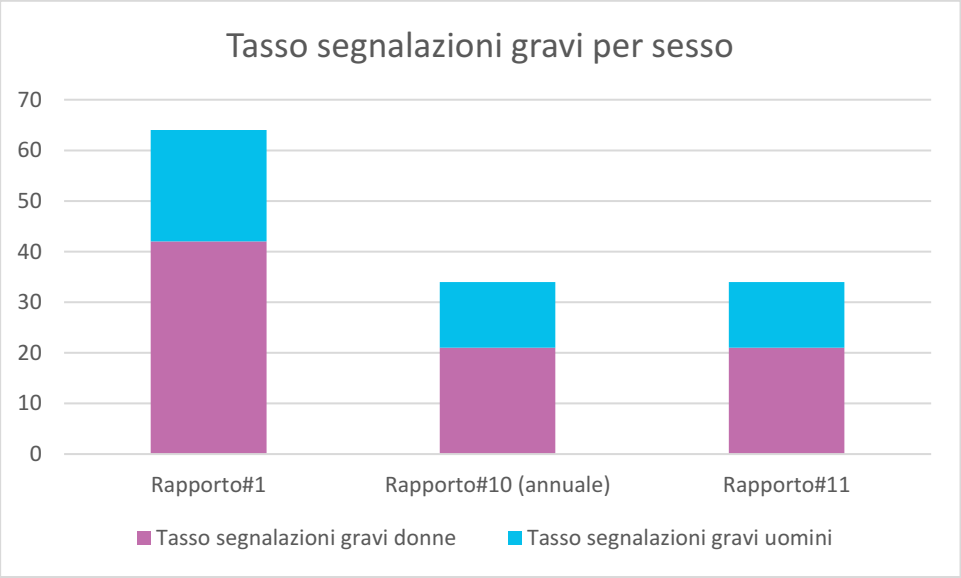
Nella Figura 21 è riportato l'andamento per tipologia di segnalatore. Il maggior numero di segnalazioni proviene attualmente da paziente, seguite dalle segnalazioni da medici. Nel tempo è stato osservato un notevole incremento delle segnalazioni da paziente (passate dal 6 al 38%), con diminuzione di quelle da tutti le altre tipologie di segnalatori (medici, altri operatori sanitari, farmacisti).

Figura 21 *- Andamento tipologia di segnalatori nel tempo*



Il rapporto delle segnalazioni sesso femminile/maschile, che era circa 2:1 nel primo Rapporto, si è assestato a 1.6:1, con una diminuzione anche dei singoli tassi rispetto al periodo iniziale (Figura 22).

Figura 22 *- Andamento dei tassi di segnalazioni delle reazioni gravi per sesso*



Come segnalare una sospetta reazione avversa?

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