

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19

13

27/12/2020 - 26/09/2022

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. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza. Si ricorda 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.

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.

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 permette di stabilire una probabile relazione con la somministrazione del vaccino. Il processo di analisi del segnale segue modalità standardizzate riassunte in un algoritmo stabilito dal Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tale algoritmo 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.

Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la **probabilità** per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino¹.

Questo processo di valutazione può produrre quattro possibili interpretazioni:

¹ per approfondimento: [Causality assessment of an adverse event following immunization \(AEFI\): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update](#)

- **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;
- **non classificabile:** la segnalazione è priva di informazioni sufficienti per cui sono necessari ulteriori approfondimenti.

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.

A partire da 20 giugno 2022 è entrata in esercizio la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza. A partire dal 30 giugno 2022 tutti i Paesi dell'Unione Europea hanno avuto l'obbligo di inviare e ricevere le segnalazioni di sospetta reazione avversa da e verso Eudravigilance utilizzando il nuovo formato standard internazionale R3 per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali. La nuova RNF è caratterizzata da funzioni avanzate per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.

Tra le importanti modifiche effettuate, evidenziamo in modo particolare la gestione della gravità, esito e valutazione della singola coppia evento-medicinale segnalato. In passato la gravità e l'esito delle reazioni erano riferiti all'insieme degli eventi riportati nella segnalazione. Infatti, nella "vecchia" Rete Nazionale di Farmacovigilanza, per ogni caso descritto in una scheda di segnalazione, comprensivo di tutti gli eventi occorsi dopo la somministrazione di un vaccino o di un medicinale, veniva definito un singolo criterio di gravità/esito/causality assessment (considerando il più grave tra gli eventi segnalati), una data di insorgenza per le reazioni (la prima degli eventi osservati) ed una più ampia e dettagliata descrizione degli avvenimenti in un campo di "sintesi del caso". Con la nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel formato R3 ogni sospetta reazione avversa viene considerata in combinazione con i medicinali e vaccini indicati come sospetti di aver ingenerato tale evento e ogni coppia viene descritta con lo specifico criterio di gravità/esito/data di insorgenza/valutazione causale, etc.

Questo approccio ha notevoli impatti anche sulla valutazione e sulla presentazione dei dati oggetto del presente rapporto che raccoglie segnalazioni raccolte con entrambi i sistemi. Pertanto il formato dei rapporti di sorveglianza subirà delle modifiche al fine di una migliore trasmissibilità e chiarezza del dato.

HIGHLIGHTS



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

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (81,5% circa) e in minor misura come gravi (18,5%).



Al terzo trimestre del 2022 i tassi di segnalazione relativi alla 1a dose restano più elevati rispetto alle dosi successive e sono notevolmente più bassi dopo la 4a dose (2^a dose booster) per i vaccini per i quali è prevista.

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



Le reazioni avverse gravi correlabili sono rare e nella maggior parte dei casi caratterizzate da sintomatologia simil-influenzale; gli eventi avversi di speciale interesse sono molto rari e il tasso di segnalazione è ormai stabile nel tempo.

Sono iniziate le vaccinazioni con i vaccini bivalenti aggiornati alle nuove varianti Omicron, ma non sono pervenute segnalazioni nel periodo oggetto del presente Rapporto.



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

NOTA SUI FUTURI RAPPORTI SULLA SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-COVID-19

Attualmente, il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse sta diminuendo, a causa della minor frequenza di vaccinazioni e della maggior consapevolezza su reazioni note e non gravi alla vaccinazione. Ciò significa che attualmente vi sono pochi cambiamenti nell'analisi cumulativa delle segnalazioni spontanee per i vaccini anti-COVID-19 disponibili. Pertanto, il formato dei futuri Rapporti sulla sicurezza verrà modificato per rivolgere particolare attenzione alle vaccinazioni di richiamo e ai nuovi vaccini aggiornati contro le varianti.

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

140.689.960

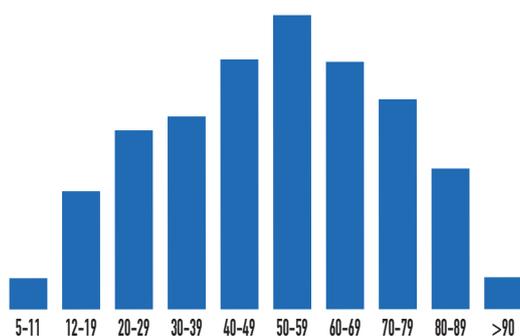
Comirnaty 65,9%
Spikevax 24,3%
Vaxzevria 8,7%
Jcovden 1,1%
Nuvaxovid 0,03%



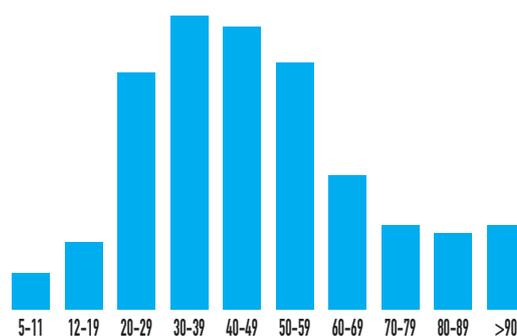
SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

139.548

Comirnaty 66,2%
Spikevax 15,1%
Vaxzevria 17,3%
Jcovden 1,3%
Nuvaxovid 0,1%



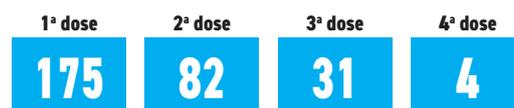
SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ

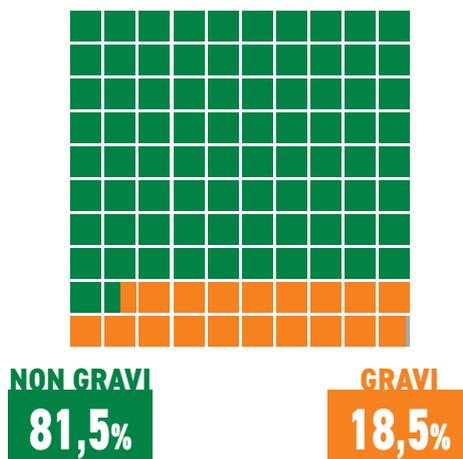


SOMMINISTRAZIONI PER DOSE



TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/09/2022

PARTE GENERALE: CAMPAGNA VACCINALE E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI

INTRODUZIONE: VACCINI DISPONIBILI E RACCOMANDAZIONI ALLA VACCINAZIONE

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione anti-COVID-19 sono distinguibili in vaccini monovalenti, generati sulla variante originale del virus Sars-CoV-2 isolato all'inizio della pandemia, e vaccini bivalenti, che contengono cioè due principi attivi relativi alla variante originale e a una delle varianti Omicron isolate successivamente.

Di seguito l'elenco dei vaccini attualmente autorizzati:

Monovalenti (sequenza original)

- 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;
- Jcovden, precedentemente denominato 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.

Bivalenti (sequenza original + variante Omicron aggiornata)

- Comirnaty Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 12/09/2022 e utilizzato dal 23/09/2022;
- Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022.

I vaccini a mRNA monovalenti sono utilizzati per il ciclo primario e per le dosi booster; la seconda dose di richiamo (seconda dose booster o 4^a dose) con questi vaccini è raccomandata per tutte le persone di età ≥ 60 anni e per i soggetti con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti (circolare del Ministero della Salute n. 21209 del 08/04/2022 e successivi aggiornamenti²).

La formulazione bivalente Original/Omicron BA.1 dei due vaccini a mRNA è raccomandata prioritariamente come dose di richiamo per i soggetti in attesa di ricevere la seconda dose, in base alle raccomandazioni e le tempistiche già previste e a tutti i soggetti di età uguale o superiore a 12 anni ancora in attesa di ricevere la prima dose di richiamo, indipendentemente dal vaccino utilizzato per il completamento del ciclo primario, con le tempistiche già previste per la stessa (circolare del Ministero della Salute n. 0038309 del 07/09/2022³).

La successiva circolare del Ministero della Salute n. 0040319 del 23/09/2022⁴ ha esteso le raccomandazioni sull'utilizzo della formulazione Original/Omicron BA.1 anche alla formulazione Original/Omicron BA.4-5, senza alcuna distinzione, dal momento che non ci sono evidenze per poter

² <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88043&parte=1%20&serie=null>

³ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88794&parte=1%20&serie=null>

⁴ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=89142&parte=1%20&serie=null>

esprimere un giudizio di uso preferenziale di uno dei diversi vaccini bivalenti oggi disponibili, ritenendosi che tutti possano ampliare la protezione contro diverse varianti e possano aiutare a mantenere una protezione ottimale contro la malattia COVID-19. Nello specifico, si raccomanda prioritariamente l'utilizzo delle formulazioni di vaccini a mRNA bivalenti:

- come seconda dose di richiamo a favore di tutte le persone di età ≥ 60 anni, delle persone con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti di età ≥ 12 anni (allegato 1), degli operatori sanitari, degli ospiti e operatori delle strutture residenziali e delle donne in gravidanza, nelle modalità e tempistiche previste per la stessa;
- come seconda dose di richiamo, dietro valutazione e giudizio clinico specialistico, ai soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria, per cause legate alla patologia di base o a trattamenti farmacologici e ai soggetti sottoposti a trapianto emopoietico o di organo solido, che hanno già ricevuto un ciclo primario di tre dosi e una successiva prima dose di richiamo;
- come prima dose di richiamo, nelle modalità e tempistiche previste per la stessa, a favore dei soggetti di età ≥ 12 anni che non l'abbiano ancora ricevuta, indipendentemente dal vaccino utilizzato per il completamento del ciclo primario.

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI

Alla data del 26/09/2022, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 139.548 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 140.689.960 dosi di vaccino, con un **tasso di segnalazione di 99 ogni 100.000 dosi somministrate**.

La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate⁵ per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 1. Complessivamente, Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato nella campagna vaccinale in Italia (65,9%), seguito da Spikevax (24,3%), Vaxzevria (8,7%), Jcovden (1,1%) e Nuvaxovid (0,03%). In linea con i precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni, a eccezione di Vaxzevria e Spikevax che appaiono invertiti in questo andamento (Comirnaty 66,2%, Vaxzevria 17,3%, Spikevax 15,1%, Jcovden 1,3%, Nuvaxovid 0,1%).

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

Vaccino anti-COVID-19	Segnalazioni al 26/09/2022	Dosi somministrate al 26/09/2022	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	92.421	92.738.124	100	99-101
Spikevax	21.065	34.234.330	62	61-63
Principio attivo mRNA	65			
Vaxzevria	24.155	12.166.487	199	196-202
Jcovden	1.768	1.508.106	117	112-122
Nuvaxovid	147	42.913	343	288-398
Totale	139.622*	140.689.960	99	98-100

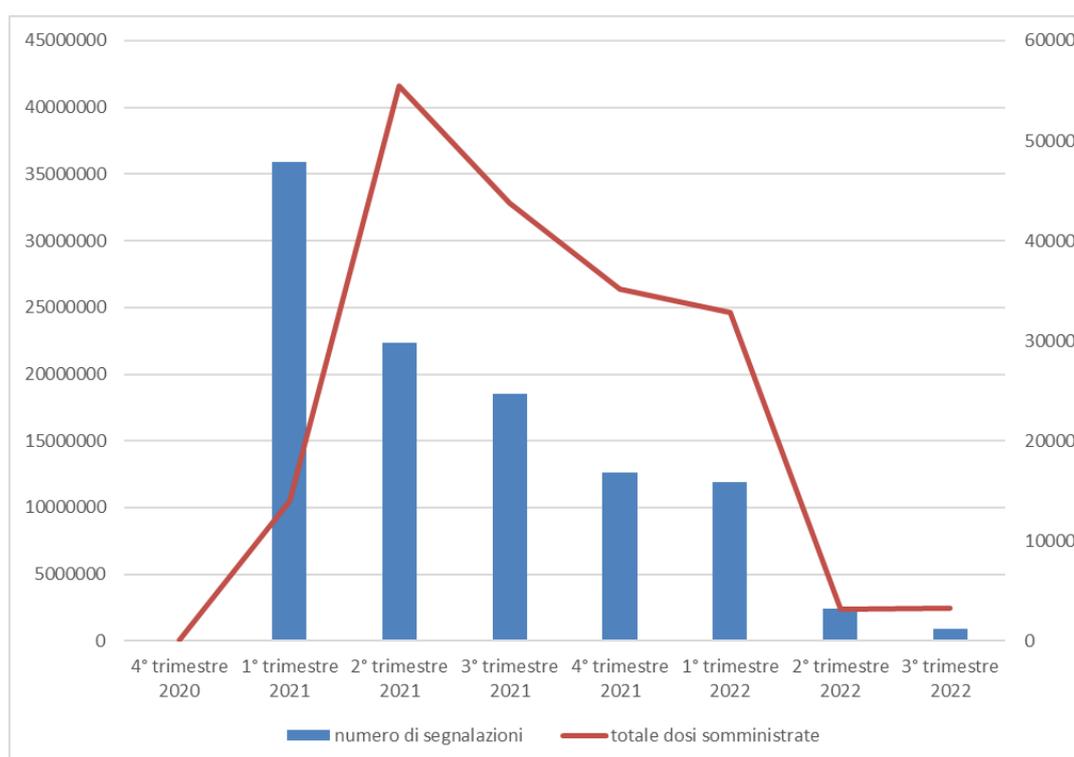
*il numero totale delle segnalazioni per vaccino commerciale non corrisponde al totale delle schede presenti nella RNF ma è maggiore in quanto in alcune schede sono indicati due o più vaccini sospetti (dopo vaccinazione eterologa)

⁵ Il numero di dosi somministrate al 26/09/2022 è reso disponibile dal Ministero della Salute al seguente link: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>; l'estrazione dei dati è stata effettuata in data 01/10/2022

Alla data del 26/09/2022, sono state somministrate complessivamente 63.223 dosi di vaccino bivalente Comirnaty Original/Omicron BA.1, 243 dosi di vaccino bivalente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e 1.710 dosi di vaccino bivalente Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1. Alla stessa data, non sono pervenute segnalazioni per le formulazioni bivalenti e pertanto, i vaccini bivalenti sono stati esclusi dalle analisi.

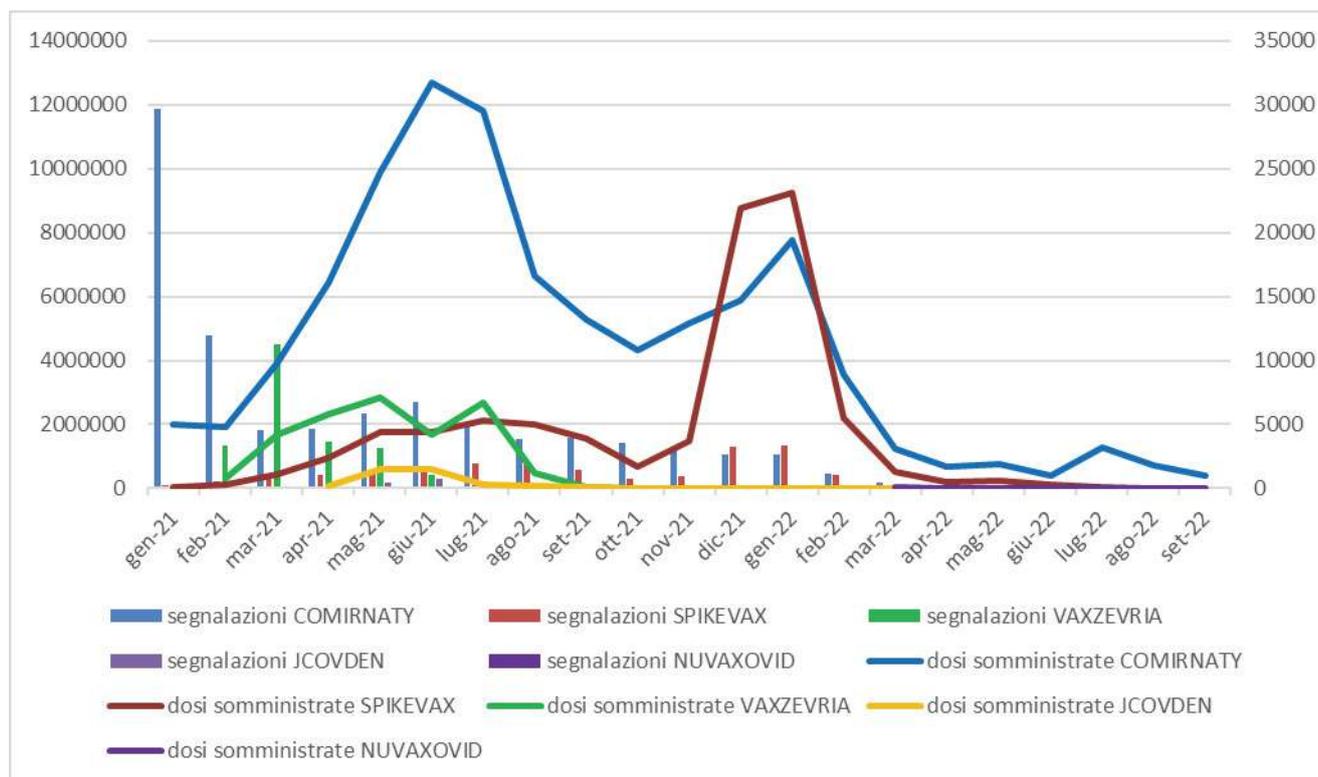
In termini generali, l'andamento complessivo delle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza segue quello del numero totale di dosi somministrate e conferma la progressiva diminuzione delle prime, in maniera proporzionale al numero delle somministrazioni effettuate (Figura 1).

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



Lo stesso andamento si osserva all'analisi per tipologia di vaccino, indipendentemente dal numero di dose (Figura 2). Si evidenzia, a tal proposito, che i vaccini a mRNA sono stati utilizzati per il ciclo primario e per le dosi booster durante tutta la campagna vaccinale, mentre i vaccini a vettore virale e il vaccino ricombinante inattivato sono stati impiegati per il solo ciclo primario e in tempi diversi, a seconda della disponibilità e delle relative limitazioni d'uso, in accordo con le indicazioni autorizzate e le raccomandazioni ministeriali.

Figura 2 - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, in funzione della tipologia di vaccino (indipendentemente dal numero di dose)



Nell'ultimo trimestre (26/06/2022 - 26/09/2022) sono state inserite 1.257 nuove segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini anti-COVID-19, di cui 208 (16,5%) riferite a eventi insorti nel periodo e 1.018 (81%) riferite a eventi insorti prima del 26/06/2022 (in 31 segnalazioni, pari al 2,4%, non è riportata la data di insorgenza delle reazioni).

Le segnalazioni riferite a eventi insorti nel periodo di riferimento si sono verificate dopo ciclo primario nel 58% dei casi (dopo prima dose nel 50% e dopo seconda dose nell'8%) e dopo prima o seconda dose booster nel restante 40% dei casi (nel 2% dei casi non è possibile stabilire il numero di dose). Nel complesso, le somministrazioni relative alla 4^a dose di vaccino hanno interessato prevalentemente alcune categorie di persone con fragilità, per un totale di circa 3,3 milioni di dosi, in relazione alle quali sono presenti solo 65 segnalazioni. Non si rilevano andamenti o cluster peculiari o inattesi.

A tal proposito, si evidenzia che le segnalazioni in persone con pregressa infezione COVID-19 che hanno ricevuto una sola dose di vaccino, in accordo alle linee guida ministeriali, sono state assimilate a quelle riferite alla 1^a dose. Analogamente, la dose booster dei soggetti fragili che hanno ricevuto 3 dosi come ciclo vaccinale primario, è stata assimilata alla 4^a dose (2^a dose booster) della popolazione generale dei vaccinati.

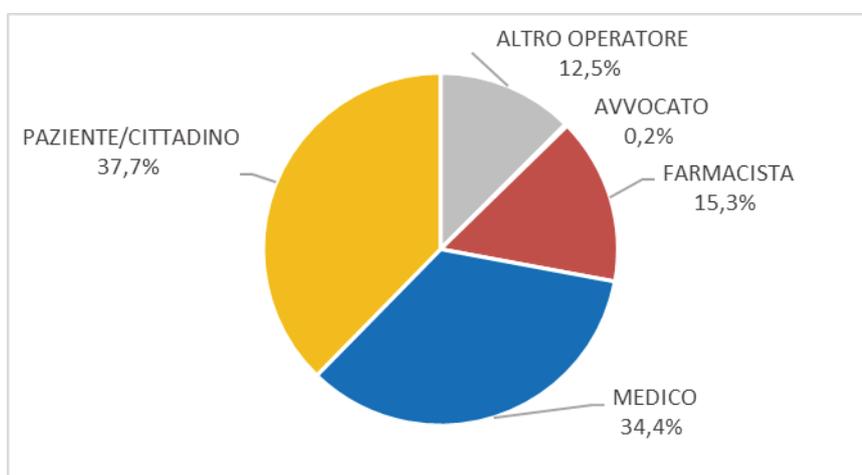
Si ricorda che gli andamenti illustrati di seguito sono una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e possono modificarsi nel tempo.

Distribuzione per tipologia di segnalazione e di segnalatore

Circa il 93% delle segnalazioni è di tipo spontaneo ed il 6,9% proviene da studio (nello 0,1% l'informazione non è disponibile). Si ricorda che, nell'ambito delle segnalazioni spontanee, rientrano tutte le segnalazioni raccolte da programmi di promozione e facilitazione della segnalazione, condotti a livello regionale.

Circa il 62% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 38% da paziente/cittadino, confermando il ruolo rilevante che quest'ultima tipologia di segnalatore sta ricoprendo nella segnalazione spontanea dei vaccini anti-COVID-19 (Figura 3). Si ricorda a tal proposito che riportare dettagliatamente informazioni cliniche nella scheda di segnalazione e allegare la documentazione disponibile permette una più corretta valutazione del singolo caso e dei casi che si riferiscono alla classe di eventi avversi segnalati, soprattutto per quelli gravi.

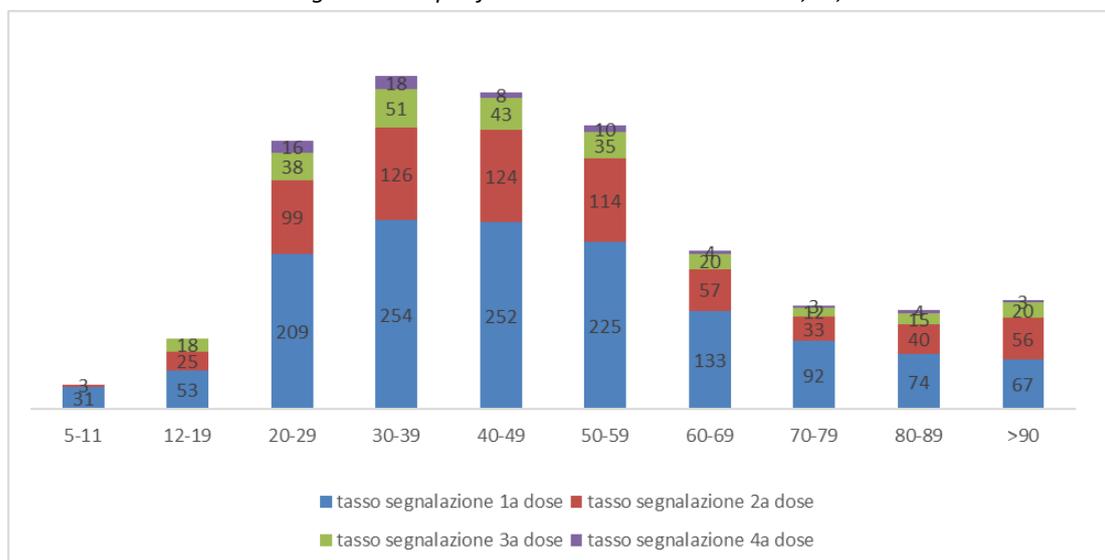
Figura 3 - Tipologia di segnalatore delle schede inserite dall'inizio della campagna vaccinale



Distribuzione per età e sesso

L'età media delle persone che hanno avuto un sospetto evento avverso è 47,1 anni (mediana 47 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella Figura 4.

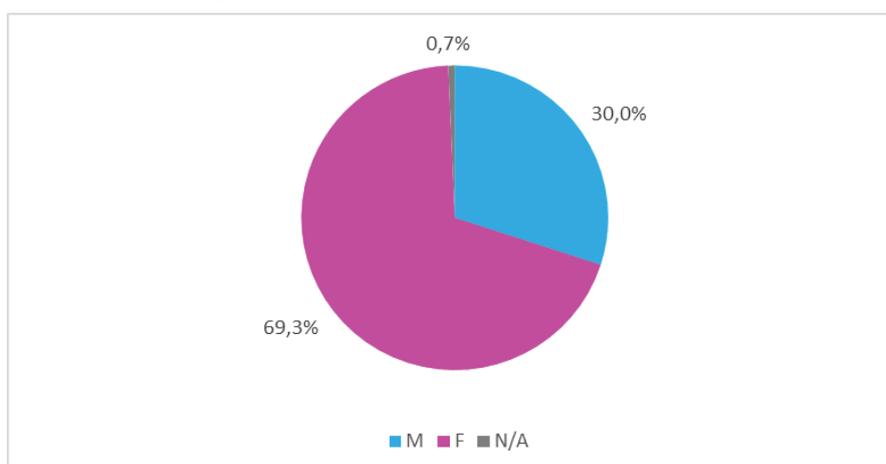
Figura 4 - Distribuzione del tasso di segnalazione per fasce d'età in relazione alla 1^a, 2^a, 3^a o 4^a dose somministrata



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. In ogni classe di età, il tasso di segnalazione è mediamente più alto dopo la 1^a dose e si riduce dopo le dosi successive, in particolare dopo la 3^a dose e, in maniera più marcata, dopo le seconde dosi booster (4^a dose).

Si conferma una distribuzione asimmetrica delle segnalazioni rispetto al sesso (Figura 5), con il 69,3% delle segnalazioni che riguarda le donne (133/100.000 dosi somministrate) e il 30% gli uomini (61/100.000 dosi somministrate) a fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (51% delle dosi somministrate nel sesso femminile e 49% nel sesso maschile). Tale andamento si mantiene per tutte le classi di età ed è osservabile anche negli altri Paesi europei e nei principali studi condotti, in linea con quanto osservato in generale per tutti i vaccini, soprattutto negli adulti, e in relazione a vari fattori (attitudine alla segnalazione, possibili determinanti biologici genetici o ormonali, ecc.).

Figura 5 - Distribuzione del tasso di segnalazione per sesso

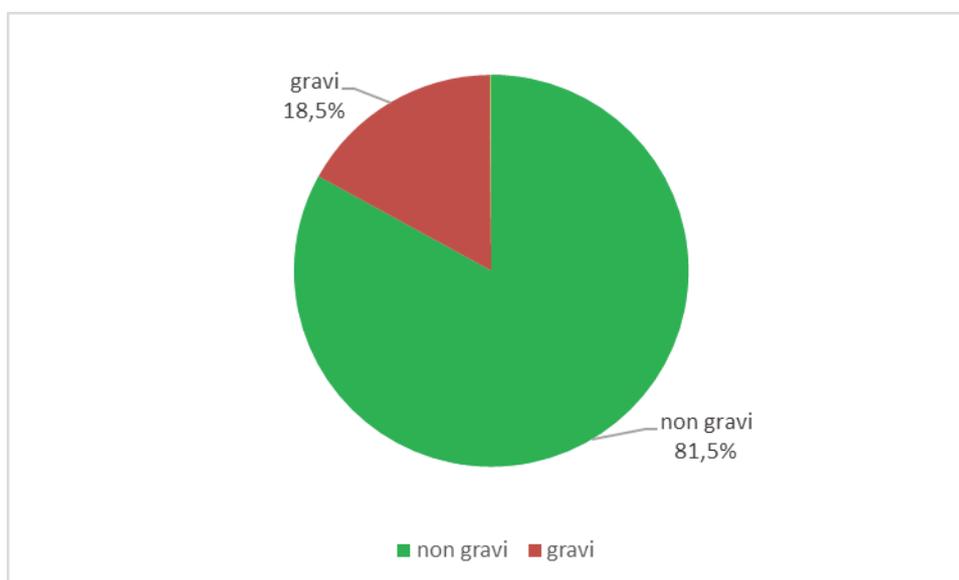


Distribuzione per gravità

Con il nuovo formato della segnalazione, illustrato nella “Guida alla lettura dei dati”, la gravità e l’esito non sono più assegnati all’intero caso ma ad ogni singolo evento riportato all’interno della stessa segnalazione, in maniera tale da caratterizzare in maniera più precisa ogni singolo segno e sintomo che si può osservare dopo una vaccinazione. Per una valutazione più generale della gravità, sono state considerate comunque gravi tutte le segnalazioni con almeno un evento avverso riportato come tale. La valutazione dell’esito, invece, è rilevante per gli specifici eventi avversi riportati e verrà discussa nelle relative sezioni dei paragrafi sui singoli vaccini.

Complessivamente, l’81,5% (n. 113.709) delle segnalazioni inserite al 26/09/2022 riporta eventi avversi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 81/100.000 dosi somministrate, e il 18,5% (n. 25.839) 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 (Figura 6).

Figura 6 - Distribuzione delle segnalazioni per gravità



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, 955 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 dosi e dal nesso di causalità. Di questi, 15 casi sono acquisiti dalla letteratura scientifica e riportano scarsi dettagli anagrafici che rendono difficile verificare la presenza di altre segnalazioni dello stesso caso da parte di altre fonti e già presenti in RNF.

Il tasso di segnalazione è in linea con quanto riportato nel Rapporto precedente: 0,68 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 2.

Tabella 2 - Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per vaccino

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	618	0,67
Spikevax	177	0,52
Vaxzevria	127	1,04
Jcovden	33	2,19
Nuvaxovid	-	-
Totale	955	0,68

Il 45% dei casi (n. 433) riguarda donne e il 53% uomini (n. 509), mentre l'1% (n. 13) non riporta questo dato. L'età media è di 75 anni e nel 69,4% dei casi il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è compreso tra 0 e 14 giorni, non definito nel 8,0% dei casi e con intervallo maggiore di 14 giorni nel rimanente 22,6% dei casi. In 545 casi il decesso è registrato dopo la 1^a dose, in 294 dopo la 2^a, in 107 dopo la 3^a dose e in 9 dopo la 4^a dose.

L'84% (802/955) delle segnalazioni con esito decesso presenta una valutazione del nesso di causalità con l'algoritmo dell'OMS, in base alla quale il 59,6% dei casi (478/802) è non correlabile, il 27,6% (221/802) indeterminato e il 9,2% (74/802) inclassificabile per mancanza di informazioni sufficienti. Complessivamente, 29 casi (3,6%) sugli 802 valutati sono risultati correlabili (circa 0,2 casi ogni milione di dosi somministrate), tutti già descritti nei Rapporti precedenti.

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

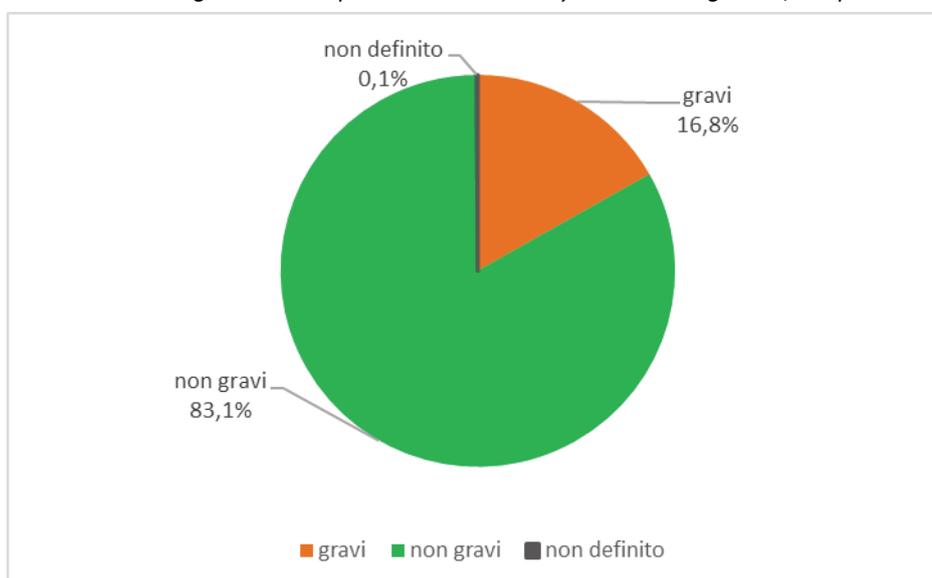
Gli eventi avversi dopo vaccinazione (adverse events following immunization, AEFI) sono inseriti in RNF secondo un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) che prevede termini preferiti (concetti medici unici come segni, sintomi, malattie, ecc.), successivamente 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).

Nei paragrafi successivi, sono descritte le analisi delle segnalazioni per tipologia di vaccino e di evento segnalato in base al termine preferito (PT) e alla SOC. Poiché una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, che vengono valutati singolarmente per esito e gravità con il nuovo formato della segnalazione, il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni.

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

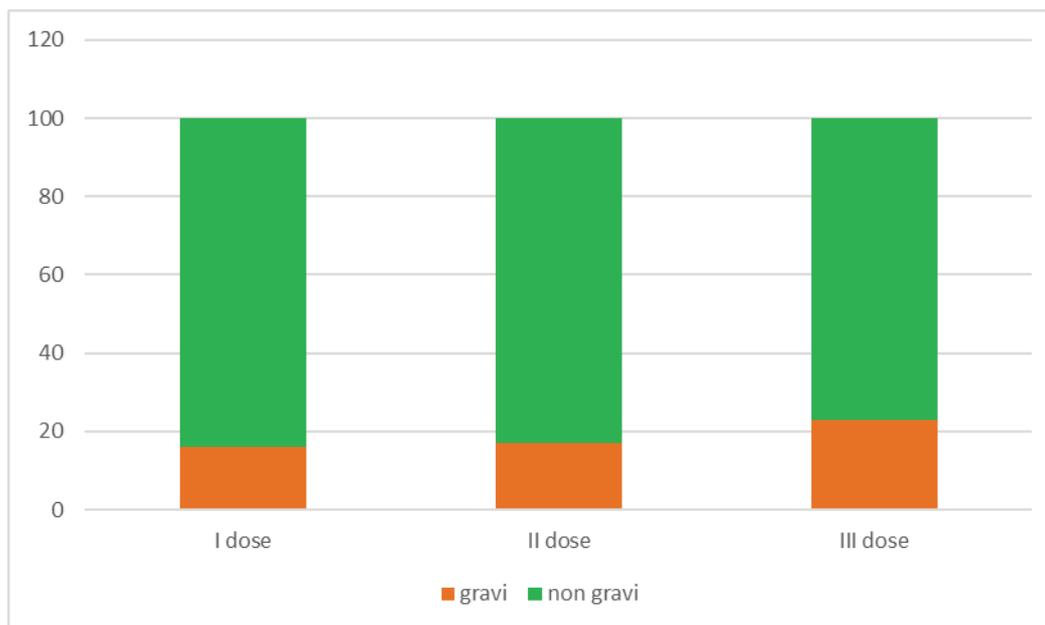
Complessivamente, sono state inserite 92.421 segnalazioni per il vaccino Comirnaty, con un tasso di segnalazione di 100 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 99-101), sostanzialmente invariato rispetto al precedente Rapporto. La maggior parte di queste segnalazioni (83,1%) contengono eventi avversi non gravi e una percentuale minore (16,8%) riportano almeno un evento avverso grave (lo 0,1% riportano eventi di gravità non definita), come evidenziato nella Figura 7.

Figura 7 - 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 rispetto al numero di dosi (Figura 8). I dati relativi alla seconda dose booster (4^a dose) non sono riportati perché poco rappresentativi visto l'esiguo numero di segnalazioni (0,1% del totale delle segnalazioni per questo vaccino).

Figura 8 - Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty in base alla gravità e al numero di dose

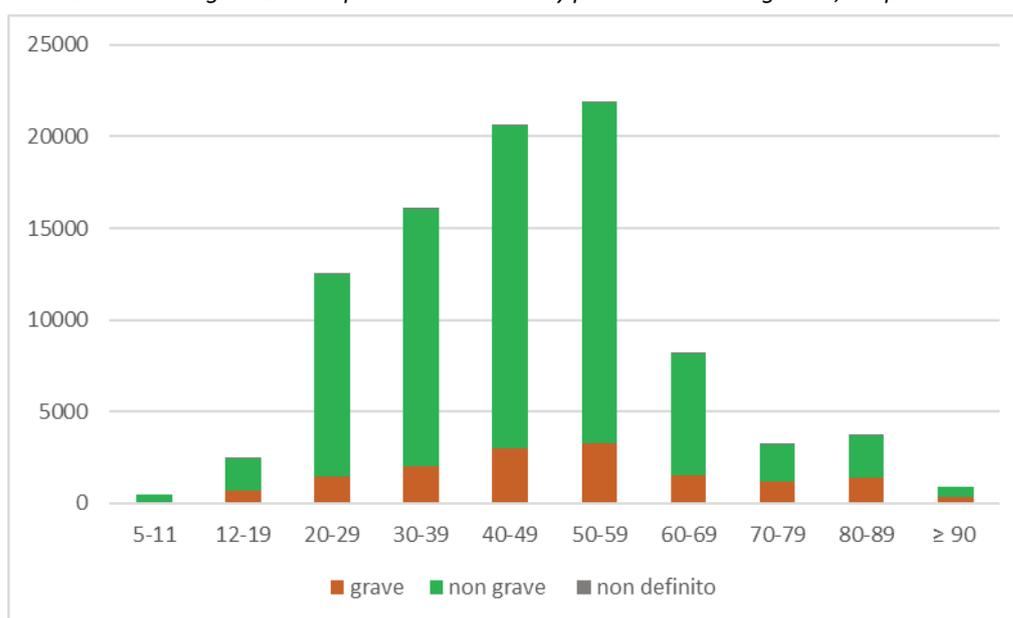


Il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante” (50% delle segnalazioni gravi), seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” (29% delle segnalazioni gravi), senza sostanziali differenze per numero di dose.

Il 72,4% circa degli eventi avversi descritti nelle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell’evento avverso, laddove in circa il 19,7% 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

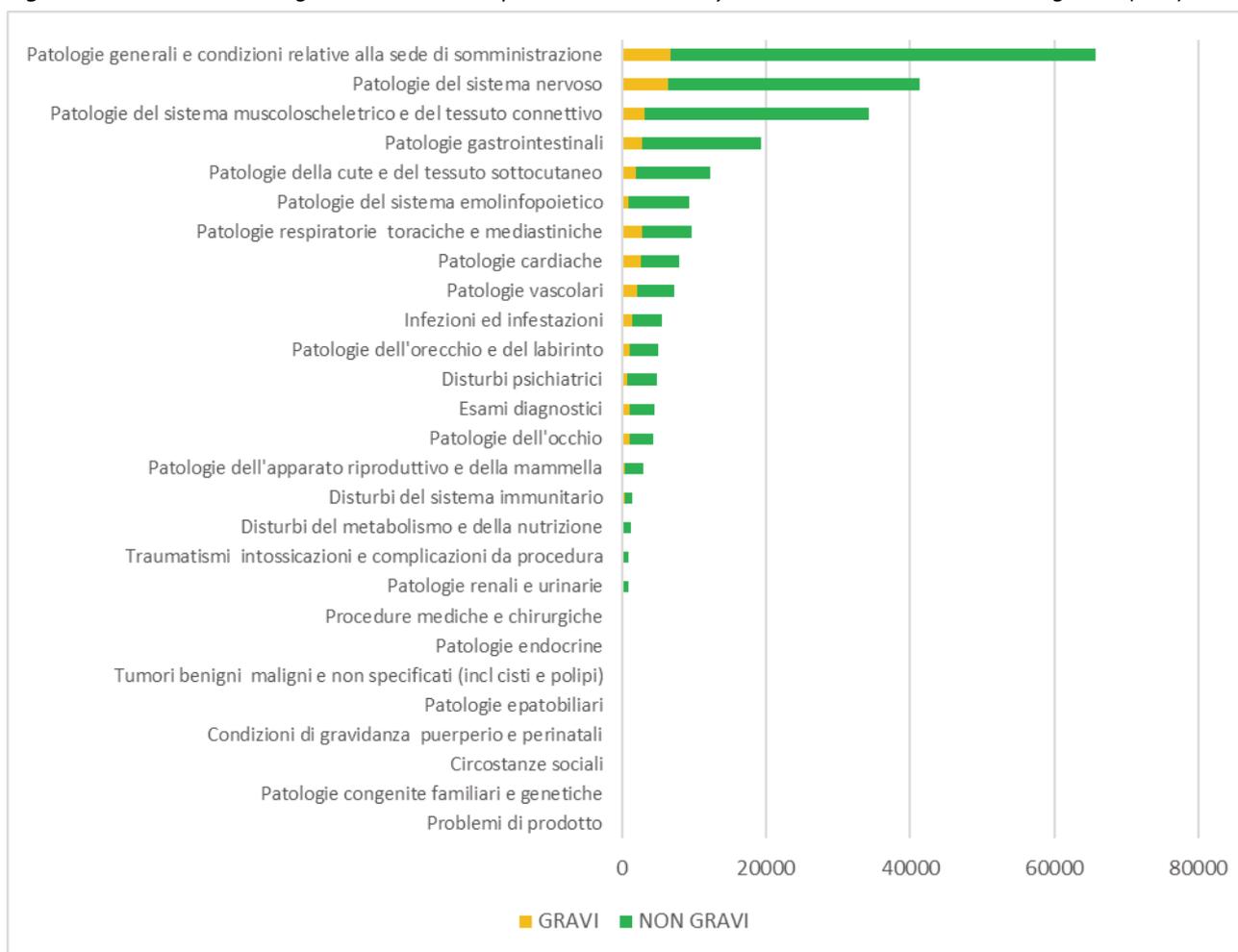


A tal proposito, si ricorda che i vaccini a mRNA sono gli unici vaccini attualmente autorizzati in Italia per la vaccinazione nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. Nel periodo di riferimento, sono state inserite 15 segnalazioni per questa fascia di età, prevalentemente non gravi e riferite a febbre o dolore in sede di iniezione, di cui solo 1 relativa a eventi insorti nel trimestre.

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

Gli eventi nell'ambito delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione continuano a essere i più segnalati e nella maggior parte dei casi consistono in reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza eventi avversi come parestesie, cefalee e capogiri, che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso e come artralgie o mialgie diffuse, nell'ambito delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo.

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



Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty

Circa 5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione (7 ogni 100.000 prime dosi, 4,8 ogni 100.000 seconde dosi, 2 ogni 100.000 terze dosi e 0,3 ogni 100.000 quarte dosi). In base al criterio di gravità, il 70% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come “grave - altra condizione clinicamente rilevante”, il 19% come “grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione” e il 5% come “grave - pericolo di vita”. Nel 64% degli eventi avversi risultati correlabili, l’esito della reazione avversa è risoluzione completa o miglioramento.

La febbre alta e i dolori osteo-artro-muscolari sono gli eventi avversi gravi correlabili più frequentemente segnalati, con una frequenza di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, prevalentemente dopo la prima dose. Secondi in ordine di frequenza sono la cefalea (circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e le parestesie (circa 0,6 casi ogni 100.000 dosi).

Il tasso di segnalazione degli eventi avversi di speciale interesse per il vaccino Comirnaty è rimasto pressoché invariato rispetto all’ultimo Rapporto.

In particolare, il tasso di segnalazione complessivo dei casi di miocardite clinicamente definita corrisponde a circa 2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate. Non sono state osservate sostanziali differenze dopo 1^a e 2^a dose, se non nella popolazione di sesso maschile di età compresa fra 12 e 29 anni, dove il tasso di segnalazione dopo 1^a dose è di circa 1,7 casi per 1.000.000 e quello dopo 2^a dose di 2,1 casi per 1.000.000. Il tasso di segnalazione dopo 3^a dose è di circa 1 caso ogni 1.000.000 dosi somministrate mentre non sono presenti casi dopo 4^a dose.

Il tasso di segnalazione di pericardite è invariato rispetto al precedente Rapporto (circa 4 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate), senza sostanziali differenze dopo 1^a e 2^a dose e per sesso. Il tasso di segnalazione dopo 3^a dose è di circa 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate e non sono stati segnalati casi dopo la 4^a dose.

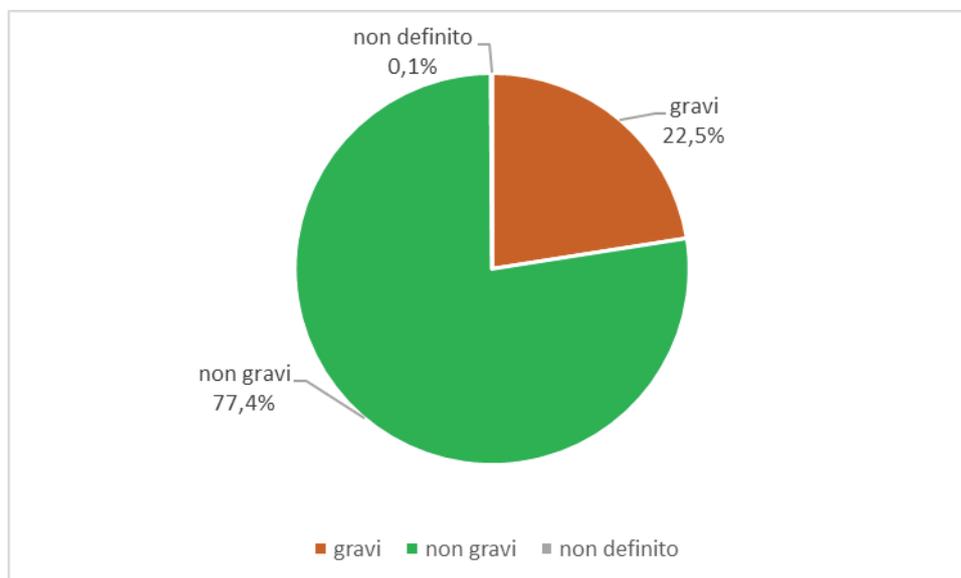
Non sono state osservate significative variazioni del tasso di segnalazione dei casi di shock anafilattico, con un valore stabile a 3 casi ogni 1.000.000 dosi, quasi esclusivamente dopo 1^a dose, e di paralisi periferica del nervo facciale, con un valore di 4 casi ogni 1.000.000 di dosi, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 30 e 60 anni e dopo la 1^a dose.

Nel periodo considerato, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza dalle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Vaccino Spikevax (Moderna)

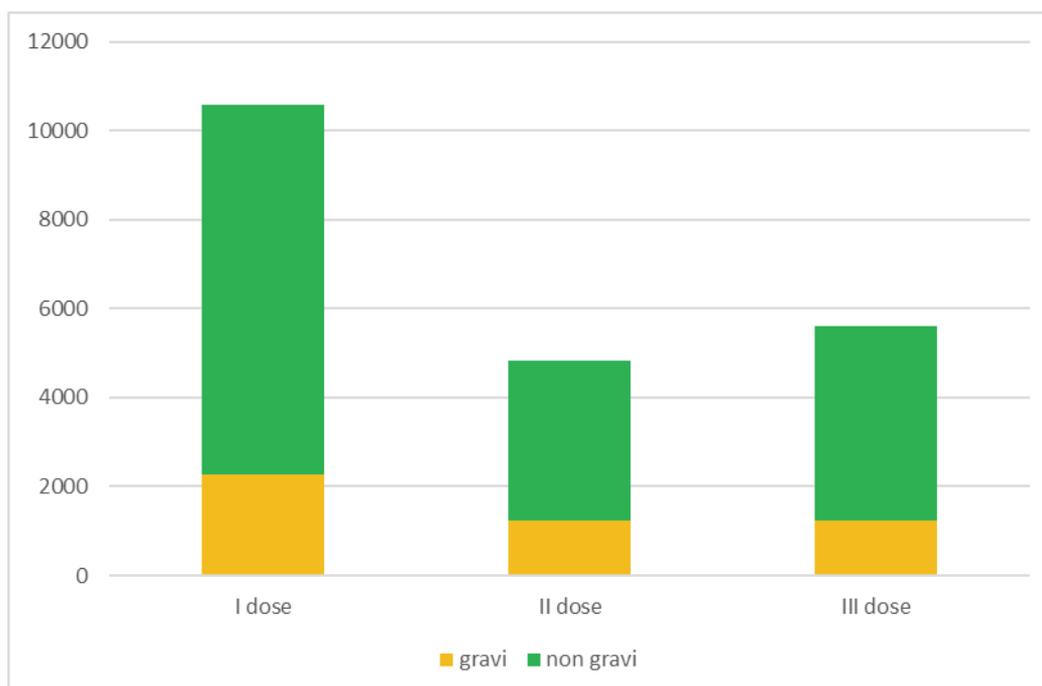
Complessivamente, sono state inserite 21.065 segnalazioni per il vaccino Spikevax, con un tasso di segnalazione di 62 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 61-63). Circa il 77,4% di queste segnalazioni è stato inserito come non grave e il 22,6% come grave, come riportato nella Figura 11.

Figura 11 - 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 1^a, 2^a o 3^a dose. (Figura 12). I dati relativi alla seconda dose booster (4^a dose) non sono riportati perché poco rappresentativi visto l'esiguo numero di segnalazioni (0,1% del totale delle segnalazioni per questo vaccino).

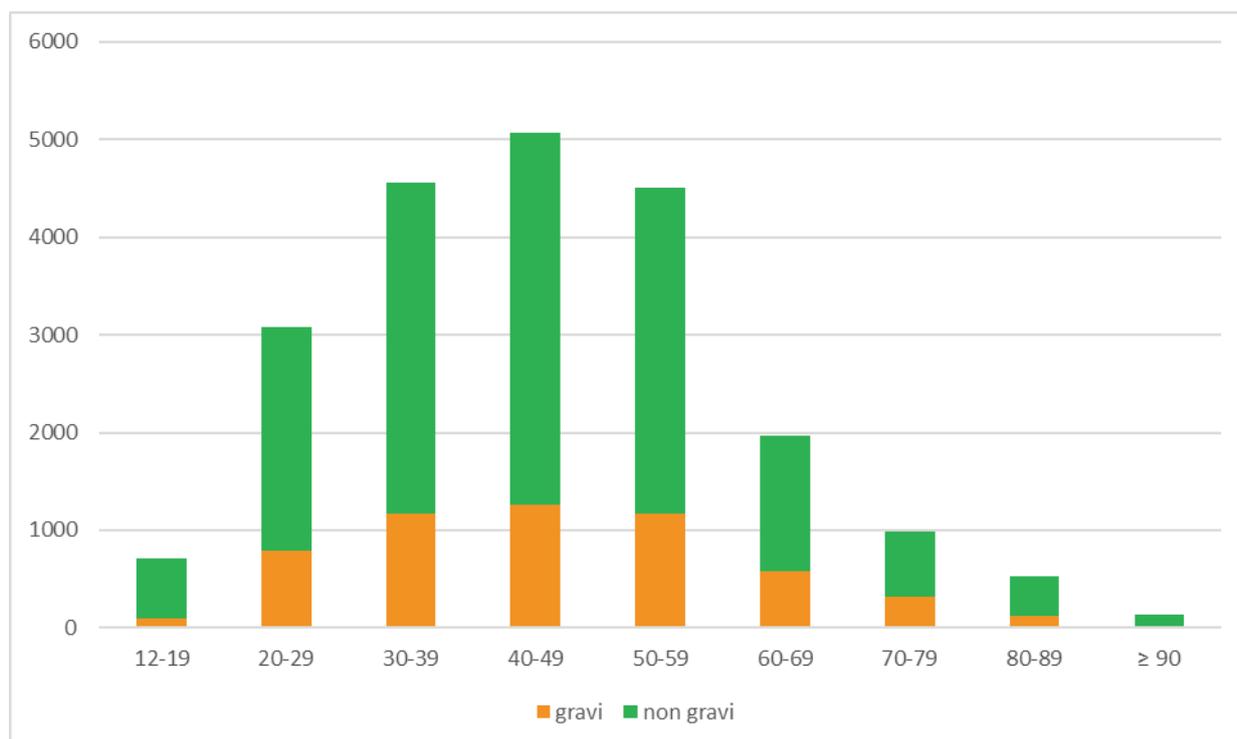
Figura 12 - Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax in base alla gravità e al numero di dose



Il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante” (45% circa delle segnalazioni gravi), seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” (30% circa delle segnalazioni gravi). 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.

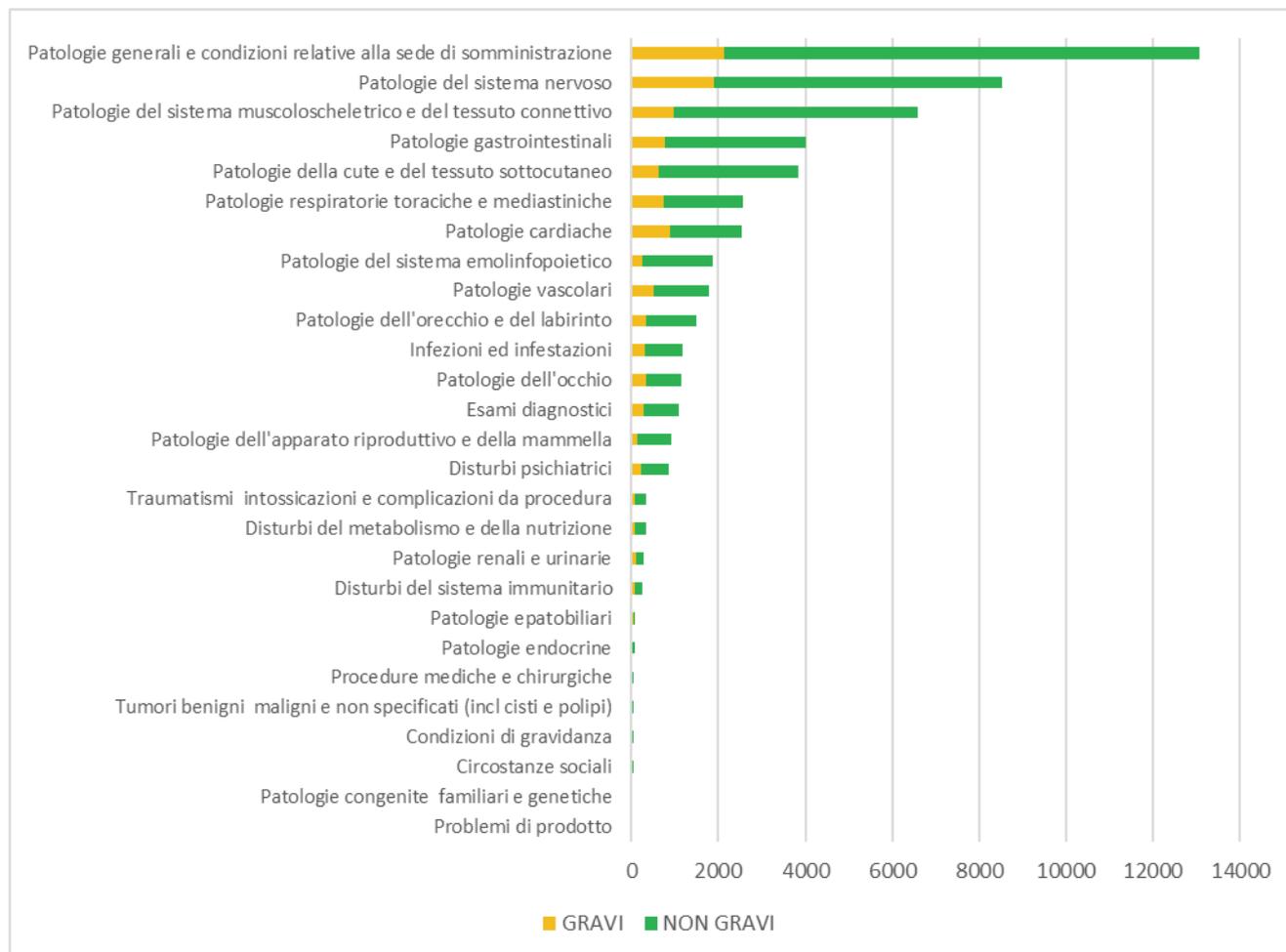
La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da adolescenti e grandi anziani (Figura 13).

Figura 13 - Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose



Nella Figura 14 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 14 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax

Circa 4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione (9,5 ogni 100.000 prime dosi, 6,1 ogni 100.000 seconde dosi, 1,8 ogni 100.000 terze dosi e 0,5 ogni 100.000 quarte 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% come “grave - pericolo di vita”. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 27% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 31% circa.

Febbre alta, cefalea e astenia rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati (circa 1,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate), seguiti da dolori articolari e muscolari e diarrea (1 caso ogni 100.000 dosi).

Per quanto riguarda gli eventi avversi di speciale interesse, il tasso di segnalazione dei casi di shock anafilattico è rimasto sostanzialmente invariato rispetto alla precedente valutazione riportata nel Rapporto annuale⁶ (2 casi/1.000.000 dosi).

Le segnalazioni relative ai casi di miocardite non sono aumentate significativamente nel trimestre considerato, trattandosi di un evento avverso raro, e il tasso di segnalazione complessivo dei casi

⁶ <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto+annuale+su+sicurezza+vaccini%20anti-COVID-19.pdf>

cl clinicamente definiti è rimasto sostanzialmente invariato rispetto alla precedente valutazione, circa 4,5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, con una differenza significativa dopo 1^a (4/1.000.000) e 2^a dose (9,1/1.000.000). Un numero molto esiguo di casi è stato riportato dopo 3^a dose (circa 0,4 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate) e nessun caso è stato osservato dopo 4^a dose. L'andamento per età conferma la più alta frequenza di segnalazione nel sesso maschile e nella classe di età compresa fra 12 e 29 anni (4,2 casi per 1.000.000 di prime dosi, 10 casi per 1.000.000 di seconde dosi). L'esito riportato 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. Anche il tasso di segnalazione complessivo dei casi di pericardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Spikevax è rimasto sostanzialmente invariato ed è di circa 5,5 casi ogni 1.000.000 dosi somministrate, senza sostanziali differenze dopo 1^a e 2^a dose; il tasso di segnalazione dopo 3^a dose è di circa 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate e nessun caso al momento è stato riportato dopo 4^a dose. La maggior parte dei casi riguarda soggetti di età più avanzata, compresa fra 30 e 60 anni, senza differenze apprezzabili fra maschi e femmine.

Complessivamente sono stati riportati circa 0,5 casi di paralisi periferica del nervo facciale ogni 100.000 dosi somministrate, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 40 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile e prevalentemente dopo la 1^a dose (0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate), piuttosto che dopo la 2^a e la 3^a dose (0,1 casi ogni 100.000 dosi).

Nel periodo considerato, non sono emersi nuovi problemi di sicurezza dalle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

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. I pochi casi segnalati, inoltre, presentano diversi elementi confondenti, in particolare tempi di insorgenza molto ampi dopo vaccinazione e presenza di altre possibili cause per l'evento segnalato.

Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Considerata la progressiva riduzione delle dosi somministrate nel tempo, nessuna delle quali effettuata nel trimestre 26/06/2022-26/09/2022, la distribuzione dei sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con il vaccino Vaxzevria non ha subito modificazioni rispetto a quella riportata nei precedenti Rapporti. Nell'ultimo trimestre sono state inserite 94 segnalazioni nella RNF, di cui solo due riferite al periodo. In un caso una paziente ha segnalato come sospetto l'intero ciclo vaccinale eterologo (2 dosi di Vaxzevria seguite da dose booster con Spikevax) completata nel dicembre 2021, indicando come sospetto evento avverso un episodio epilettico avvenuto nell'agosto 2022 per il quale sta attualmente effettuando accertamenti. Nel secondo caso il vaccinato ha effettuato segnalazione per Herpes Zoster manifestatosi a luglio 2022 e dolori delle estremità manifestatisi in prossimità della vaccinazione con Vaxzevria (aprile 2021).

Le rimanenti segnalazioni sono riferite a periodi precedenti (prevalentemente 2021) e le sospette reazioni avverse riportate sono in linea con il profilo di sicurezza del vaccino descritto nei precedenti Rapporti.

Jcovden (ex-COVID-19 Vaccino Janssen)

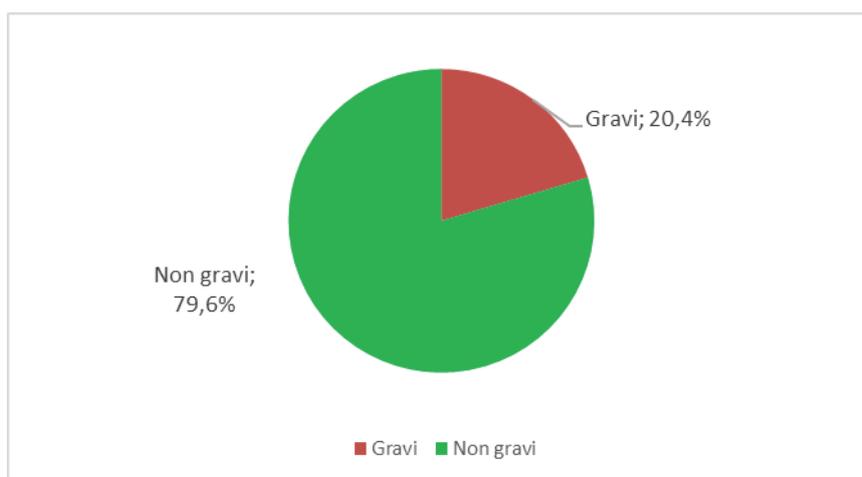
Nell'ultimo trimestre, risultano somministrate 179 dosi di vaccino Jcovden e sono state inserite 14 nuove segnalazioni di evento avverso, tutte insorte in periodi precedenti e riferite a vaccinazioni effettuate nel 2021, laddove l'informazione è presente. Considerata l'esigua esposizione a questo vaccino e la mancanza di segnalazioni riferite a eventi osservati nel trimestre 26/06/2022 – 26/09/2022, i tassi di segnalazione e la distribuzione per tipologia dei sospetti eventi avversi è sovrapponibile ai precedenti Rapporti.

Nuvaxovid

Complessivamente, sono state inserite in RNF 147 segnalazioni di evento avverso dopo somministrazione del vaccino Nuvaxovid (13 nel terzo trimestre 2022), di cui 99 dopo prima dose, 46 dopo seconda dose e 2 segnalazioni in cui la dose non è specificata. Le dosi somministrate sono 42.913, di cui circa 700 nell'ultimo trimestre; il tasso di segnalazione di 343/100.000 dosi [CI: 288-398] è da considerarsi poco significativo, come in precedenza.

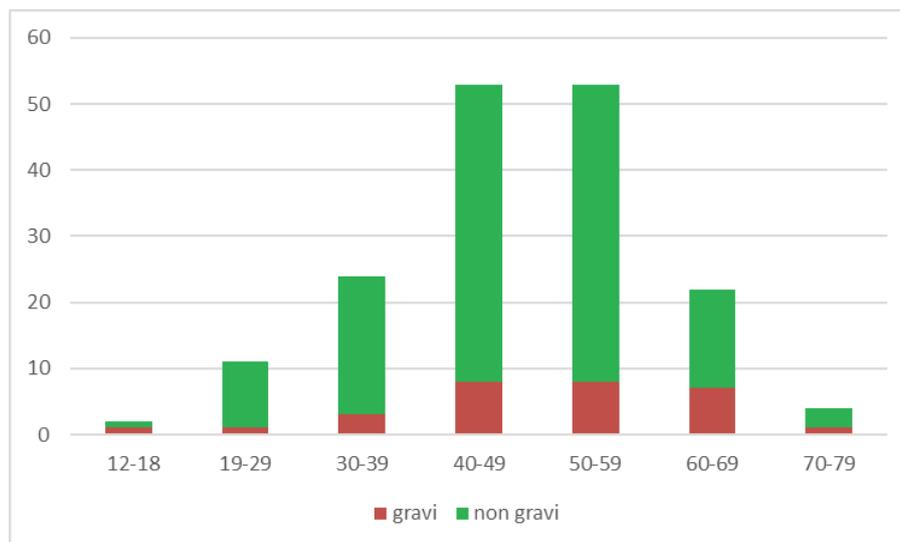
La maggior parte di queste segnalazioni (79,6%) sono state inserite come non gravi e una percentuale minore (20,4%) come gravi, (Figura 15).

Figura 15 - Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Nuvaxovid in base alla gravità, indipendentemente dalla dose



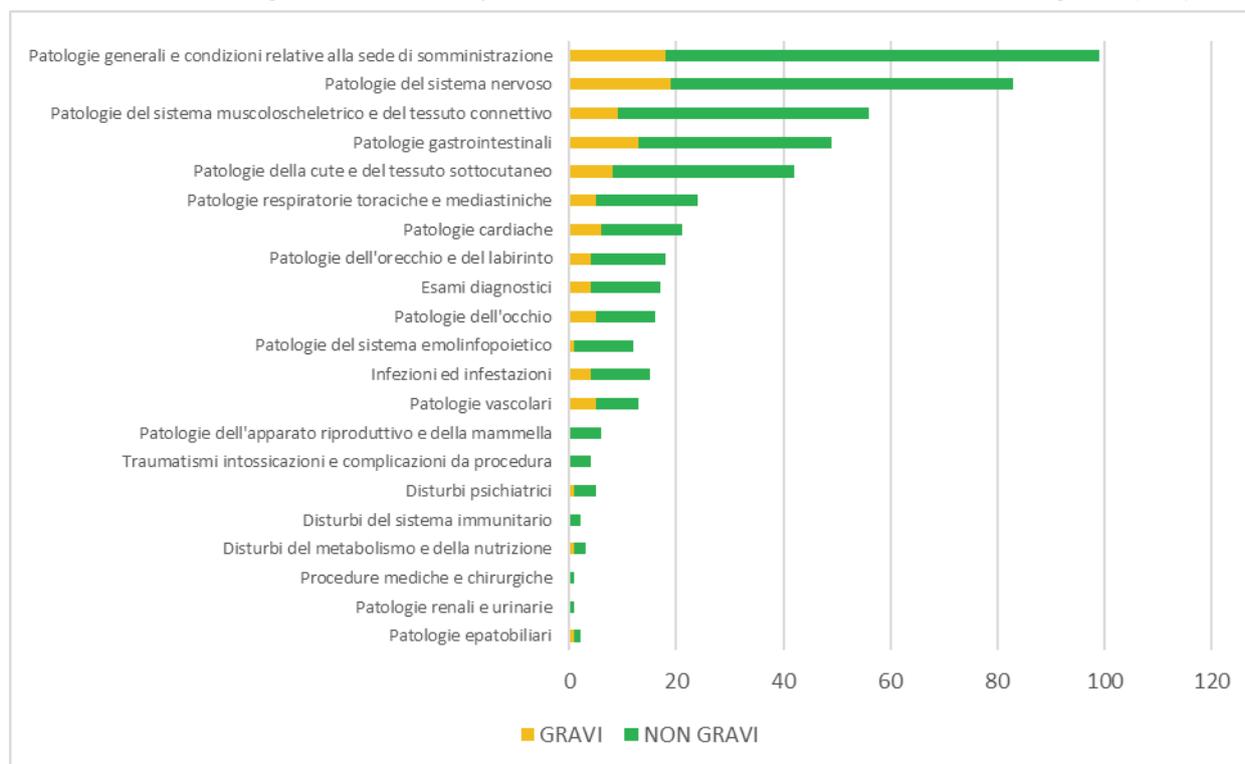
L'età media è 47 anni, 2/3 sono donne e 1/3 uomini.

Figura 16 - Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Nuvaxovid per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose



Nella Figura 17 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Nuvaxovid in base alla classe sistemico-organica.

Figura 17 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Nuvaxovid in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Il maggior numero di sospette reazioni avverse al vaccino Nuvaxovid, così come nel Rapporto precedente, rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, soprattutto reazioni locali nel sito di somministrazione e febbre. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto cefalea,

delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e delle patologie gastrointestinali, come nausea e diarrea.

Complessivamente, sono 8 le segnalazioni gravi correlabili a Nuvaxovid: 5 casi riportano iperpiressia con sintomi associati (cefalea, dolori diffusi), 1 caso riporta dolori articolari e muscolari diffusi, 1 sincope e arrossamento del volto poco dopo la somministrazione del vaccino e 1 nausea, diarrea e inappetenza.

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>