

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

7

27/12/2020 - 26/07/2021



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

INTRODUZIONE ALLA LETTURA

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

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

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

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

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

GUIDA ALLA LETTURA DEI DATI

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

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

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

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

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

Come si indaga una segnalazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Al 26 luglio 2021 sono state inserite 128 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

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



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

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (87,1%) che si risolvono completamente e solo in minor misura come gravi (12,8%), con esito in risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi.



Nel periodo in esame, circa il 43% del totale delle dosi somministrate è stato utilizzato per completare il ciclo vaccinale (secondo dose), prevalentemente con il vaccino Comirnaty.

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



Il tasso di segnalazione della vaccinazione con schedula mista è di 29 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non è sostanzialmente diversa fra i due vaccini utilizzati.

Il tasso di segnalazione nella fascia di età tra i 12 e i 19 anni è di 27 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate (alla data del 26/07/2021, il vaccino Comirnaty è l'unico approvato a partire dai 12 anni di età; Spikevax è stato approvato per la fascia di età tra i 12 e i 17 anni il 28/07/2021). La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non è sostanzialmente diversa da quella osservata per tutte le altre classi di età.



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

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

65.926.591

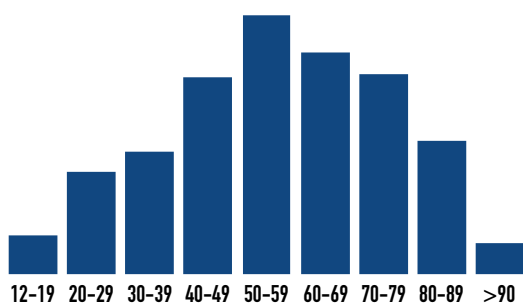
Comirnaty 71%
 Spikevax 10%
 Vaxzevria 17%
 Vaccino Janssen 2%



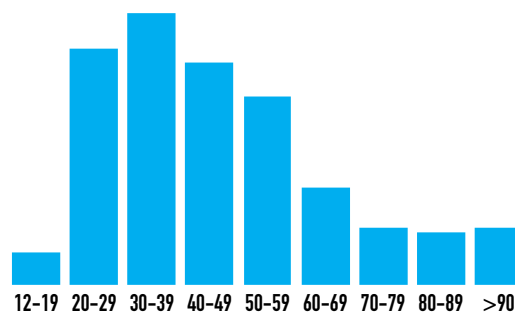
SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

84.322

Comirnaty 68%
 Spikevax 6%
 Vaxzevria 25%
 Vaccino Janssen 1%



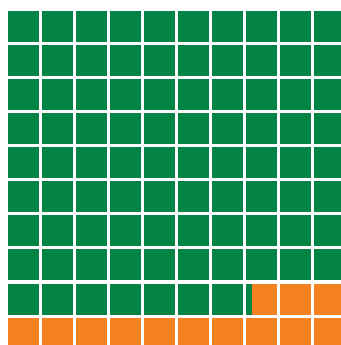
SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



NON GRAVI
87,1%

GRAVI
12,8%

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 - 26/07/2021

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

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

Alla data del 26/07/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza **84.322 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione** su un totale di **65.926.591 dosi di vaccino**, con un **tasso di segnalazione di 128 ogni 100.000 dosi somministrate**. La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate per tipologia di vaccino è riportata nella tabella 1.

Comirnaty è il vaccino attualmente più utilizzato nella campagna vaccinale italiana (71%), seguito da Vaxzevria (17%), Spikevax (10%) e COVID-19 Vaccino Janssen (2%)². In linea con i precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni (Comirnaty 68%, Vaxzevria 25%, Spikevax 6%, COVID-19 vaccino Janssen 1%).

Cos'è il tasso di segnalazione?

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

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

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/07/2021	Dosi somministrate al 26/07/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	57.143	46.710.874	122	121-123
Spikevax	5.416	6.615.237	82	80-84
Principio attivo mRNA	15			
Vaxzevria	20.708	11.274.942	184	181-186
Janssen	1.046	1.325.538	79	74-84
Totale	84.328*	65.926.591	128	127-129

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

² Il numero di dosi somministrate al 26/07/2021 è reso disponibile dal Ministero della Salute al seguente link: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>; l'estrazione dei dati è stata effettuata in data 29/07/2021

L'andamento nel tempo del numero di segnalazioni rispetto al numero di dosi somministrate (figura 1a) e per numero di dose (1^a o 2^a dose; figura 1b) nel periodo in esame per tutti i vaccini è sovrapponibile a quello riportato nei precedenti Rapporti n. 5 e n. 6. Si conferma, cioè, un minore incremento delle segnalazioni rispetto al maggiore aumento del numero di somministrazioni, con un andamento stabile negli ultimi mesi. Si ricorda che l'andamento descritto rappresenta una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e può modificarsi nel tempo.

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

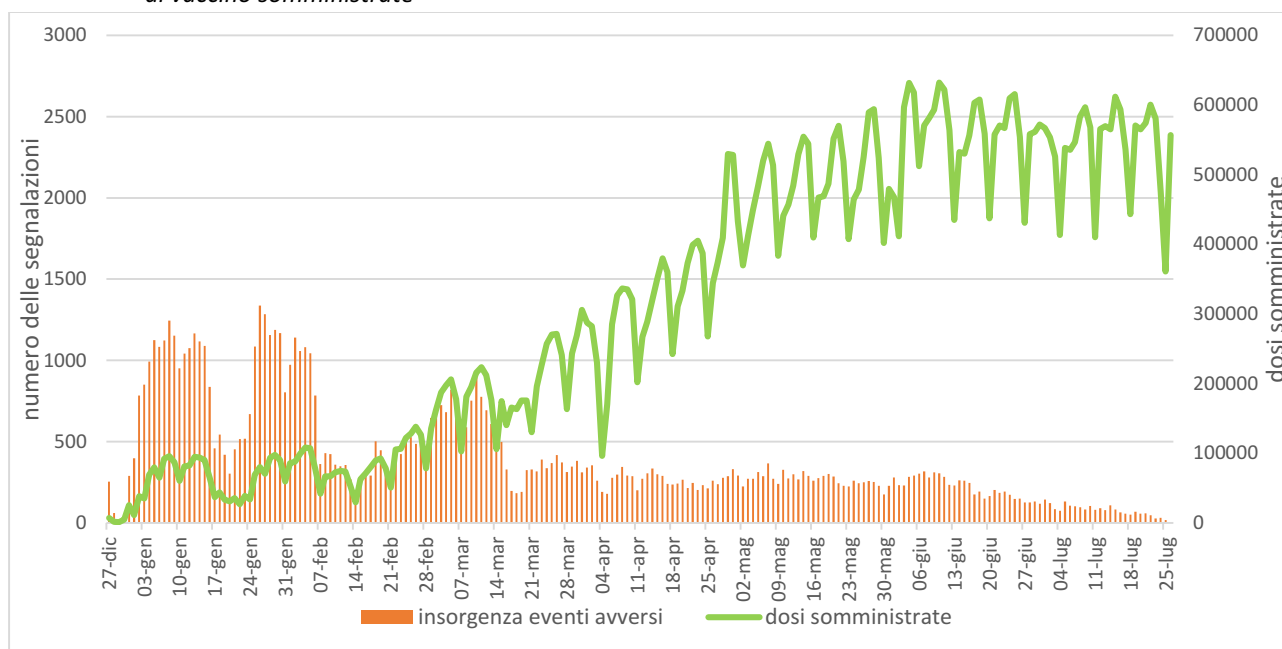
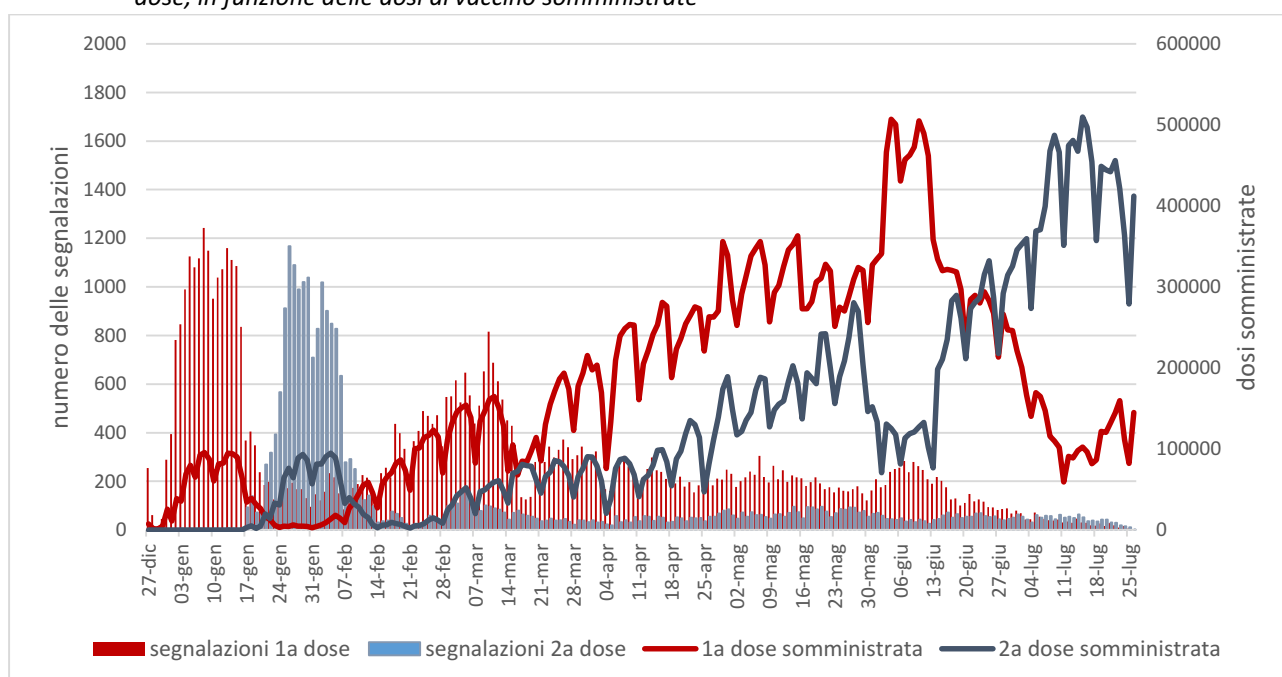


Figura 1b - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1^a o alla 2^a dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate

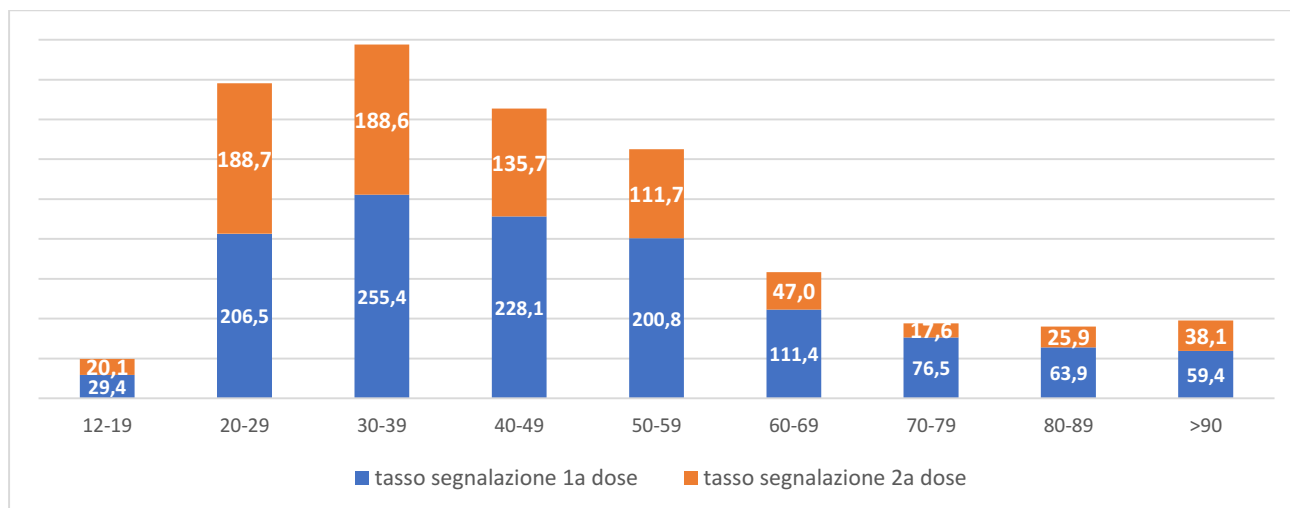


Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

Distribuzione per età

L'età media delle persone che hanno avuto un sospetto evento avverso è 48,5 anni (età mediana di 48 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella figura 2.

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

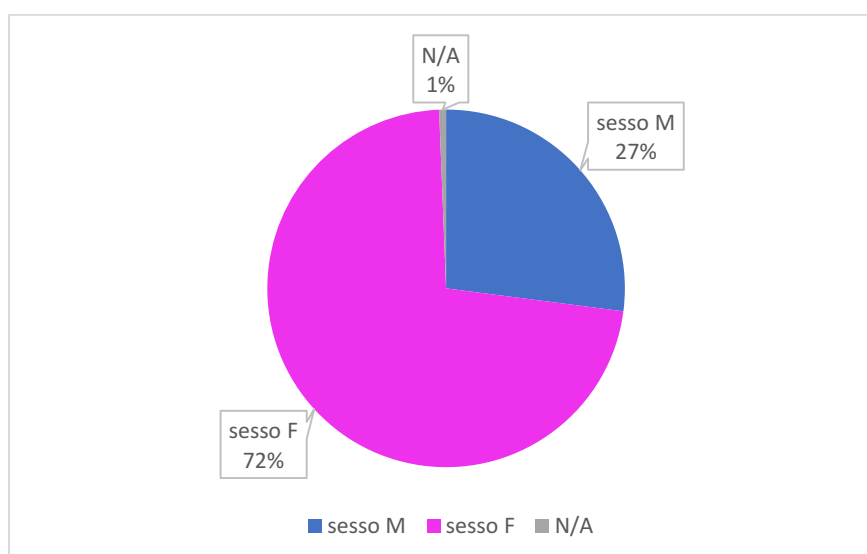


Come già riportato negli studi clinici pre-autorizzativi e nei precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore nelle fasce di età comprese tra i 20 e i 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate, con un andamento simile dopo 1^a e 2^a dose.

Distribuzione per sesso

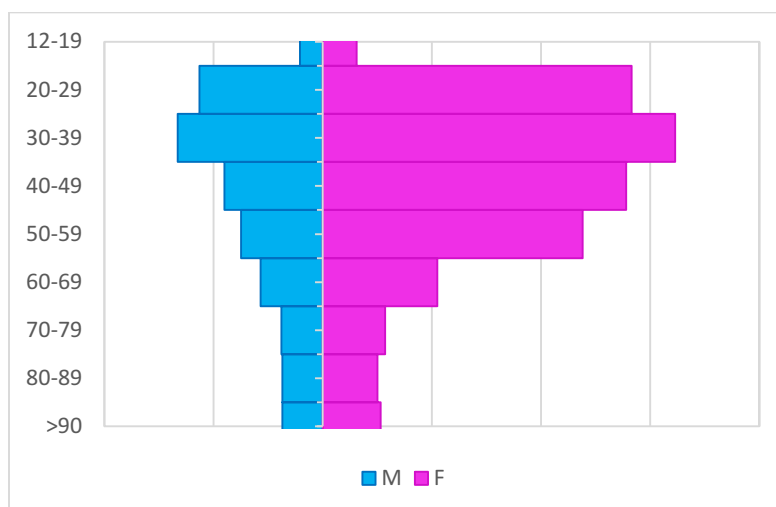
A fronte di una esposizione sovrapponibile fra i sessi (53% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 47% nel sesso maschile), il 72% delle segnalazioni riguarda le donne (175/100.000 dosi somministrate) e il 27% gli uomini (73/100.000 dosi somministrate), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrati (il sesso non è riportato nell'1% delle segnalazioni, fig. 3). Tale andamento è osservabile anche negli altri Paesi europei.

Figura 3 - Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF



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

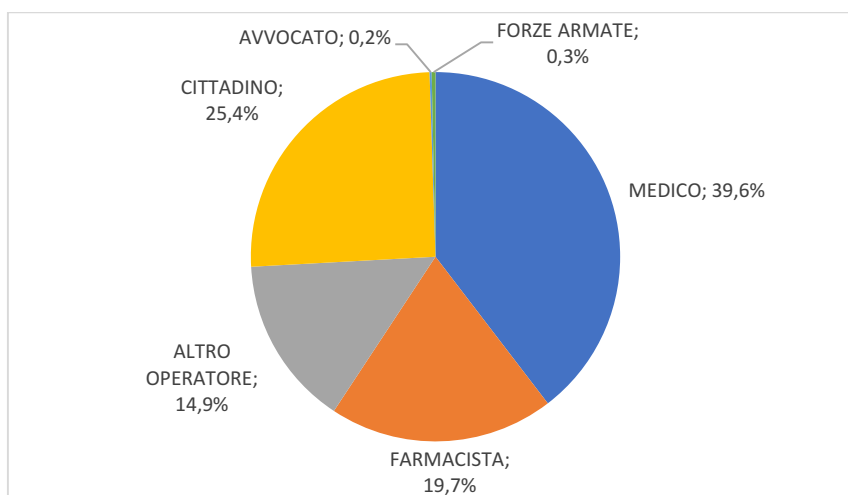
Figura 4 - Distribuzione per sesso ed età delle segnalazioni inserite nella RNF



Distribuzione per tipologia di segnalatore e tempo di insorgenza

Nella figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Circa il 74% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 25% da paziente/cittadino, con un modesto incremento rispetto ai mesi precedenti. Il 96% circa di queste segnalazioni è di tipo spontaneo.

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



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

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

TEMPO DI INSORGENZA	N° SEGNALAZIONI	%
0 giorni	41.302	49%
1 giorno	25.459	30,2%
2-7 giorni	9.361	11,1%
>7 giorni	5.471	6,5%
Non definibile	2.729	3,2%
Totale	84.322	100%

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

Distribuzione per gravità ed esito

L'87,1% delle segnalazioni inserite al 26/07/2021 è riferita a **eventi non gravi**, con un tasso di segnalazione pari a 111/100.000 dosi somministrate e il **12,8%** a **eventi avversi gravi**, con un tasso di 16 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (1^a o 2^a dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (la gravità non è riportata nello 0,1% delle segnalazioni).

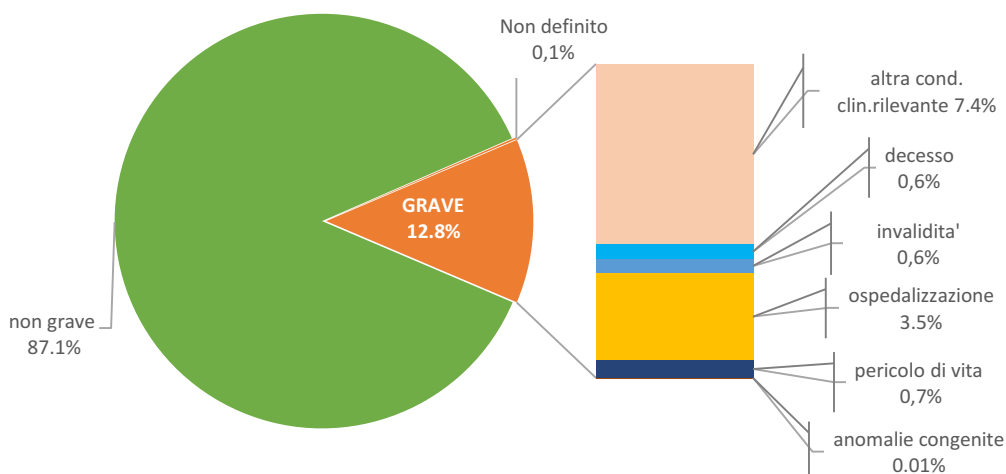
I tassi di segnalazione degli eventi avversi gravi dei singoli vaccini sono 13 (Comirnaty), 13 (Spikevax), 32 (Vaxzevria) e 15 (Janssen) ogni 100.000 dosi somministrate. Come già riportato nei precedenti Rapporti, gli eventi avversi gravi segnalati si verificano prevalentemente nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione (circa il 60% dei casi), mentre più raramente si osservano nelle settimane successive (circa il 37% dei casi). Nel restante 3% dei casi, le informazioni sono insufficienti a stabilire il tempo di insorgenza dell'evento avverso rispetto alla segnalazione, nonostante le richieste di follow up effettuate.

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

Quando una segnalazione è considerata grave?

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

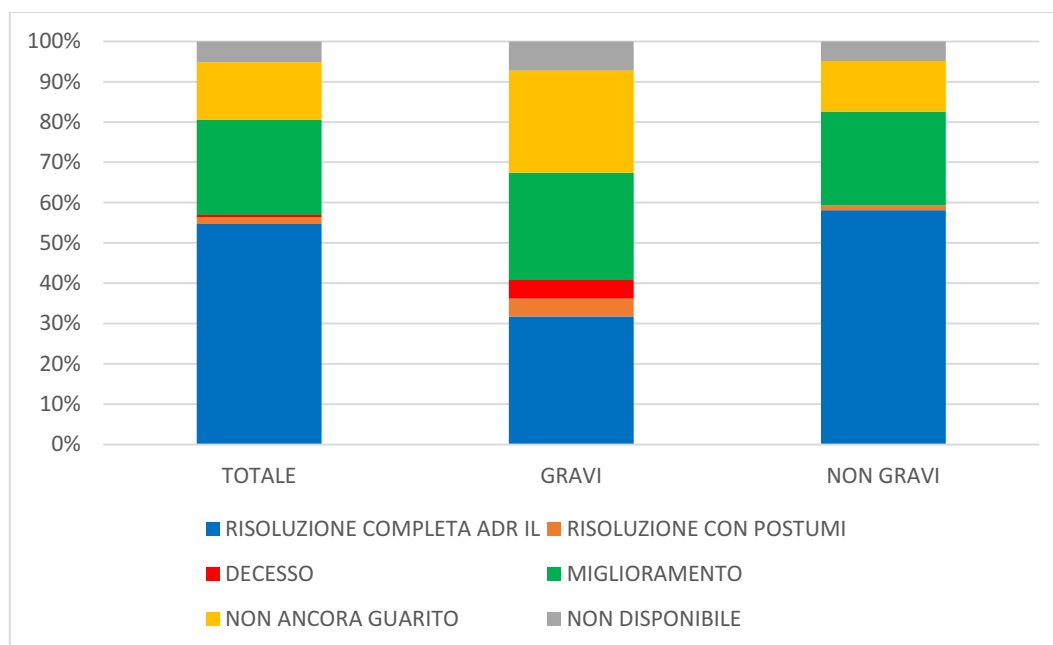
Figura 6 - Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame (nello 0,1% delle segnalazioni il criterio di gravità non è indicato)



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

Come riportato nella figura 7, l’81% delle segnalazioni si riferisce a eventi avversi non gravi, con esito “risoluzione completa” (guarigione) o “miglioramento” già al momento della segnalazione. Il 58% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito la “risoluzione completa” o il “miglioramento” dell’evento e il 25% risulta non ancora guarito al momento della segnalazione.

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



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

Al 26/07/2021, il nesso di causalità secondo l’algoritmo dell’OMS è stato inserito nel 74% delle segnalazioni di eventi avversi gravi (8.032/10.805). Complessivamente, il 43% di tutte le segnalazioni gravi valutate (3.453/8.032) è correlabile alla vaccinazione, il 35% (2.800/6.306) è indeterminato, il 19% (1.562/8.032) è non correlabile e il 3% (215/8.032) inclassificabile.

Indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità, 498 segnalazioni riportano l’esito “decesso” con un tasso di segnalazione di 0,75/100.000 dosi somministrate, ancora in flessione rispetto ai Rapporti precedenti. La distribuzione di questi casi ad esito fatale per tipologia di vaccino è riportata in tabella 3.

Il 49,8 % dei casi riguarda donne, il 49,8 % uomini mentre lo 0,4% (2 schede) non riporta questo dato. L’età media è di 76 anni (range 18-104 anni). Il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso varia da due ore fino a un massimo di 133 giorni. In 343 casi il decesso è registrato dopo la prima dose e in 145 dopo la seconda (non specificato in 10 schede di segnalazione).

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

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

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	307	0,66
Spikevax	86	1,30
Vaxzevria	88	0,78
Janssen	17	1,28
Totale	498	0,75

Al momento della stesura di questo documento, il 59% delle segnalazioni a esito fatale presenta una valutazione di causalità con l'algoritmo utilizzato nell'ambito della vaccinovigilanza (Algoritmo OMS), in base al quale il 59,9% dei casi è **non correlabile**, il 33,2% **indeterminato** e il 4,5% **inclassificabile** per mancanza di informazioni necessarie all'applicazione dell'algoritmo.

In sette casi (2.4 % del totale), la causalità risulta **correlabile**. Tutti i casi sono stati già descritti nei Rapporti precedenti.

Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, circa il 43% delle dosi somministrate è stato utilizzato per completare il ciclo vaccinale (seconde dosi), prevalentemente con il vaccino Comirnaty.

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	Tasso di segnalazione relativo alla 1 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione relativo alla 2 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	137	136-138	104	103-105	122	121-123
Spikevax	98	95-101	60	57-63	82	80-84
Vaxzevria	304	300-308	21	20-22	184	181-186
Janssen	79	74-84	-	-	79	74-84

Come già osservato nei precedenti Rapporti, per i vaccini Comirnaty e Spikevax non sono state osservate sostanziali differenze dei tassi di segnalazione fra 1^a e 2^a dose, che risultano in linea con il tasso cumulativo. Per il vaccino Vaxzevria, invece, il tasso di segnalazione relativo alla 2^a dose continua a essere significativamente inferiore a quello relativo alla 1^a dose.

Distribuzione per tipologia di evento

I grafici 8, 9, 10 e 11 riportano in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato in base alla Classe Sistemico-Organica (SOC) per i quattro vaccini utilizzati, indipendentemente dalla dose e dal nesso di causalità. Si precisa che una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, pertanto il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni.

Come vengono classificati gli eventi avversi nelle segnalazioni?

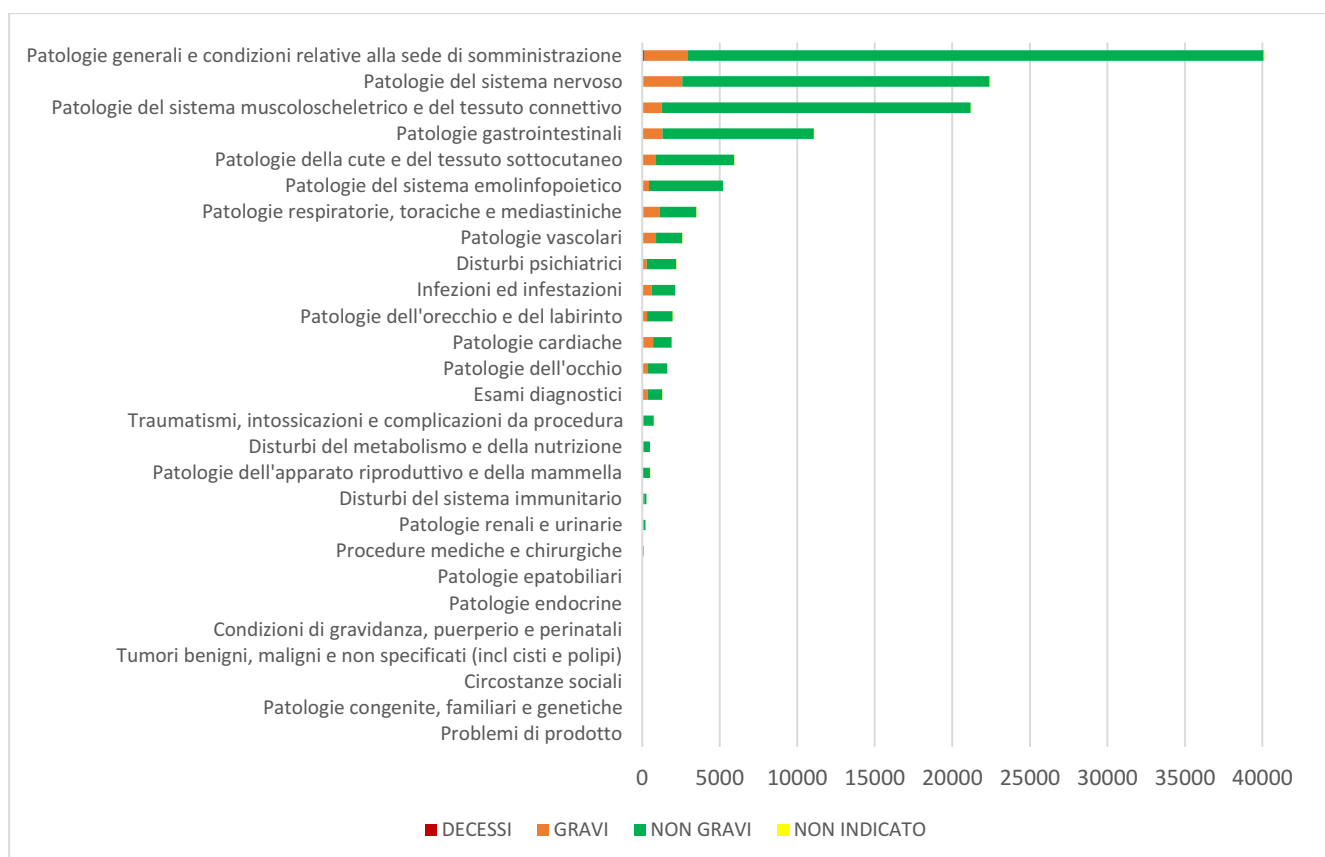
Gli AEFI sono inseriti in RNF secondo un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) che prevede termini preferiti (concetti medici unici come segni, sintomi, malattie, ecc...), successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi)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

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

L'analisi della distribuzione per tipologia degli eventi avversi a seguito di vaccinazione con Comirnaty non ha osservato sostanziali differenze rispetto ai precedenti Rapporti.

La maggior parte delle segnalazioni rientrano nella classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**, soprattutto reazioni nel sito di inoculazione, febbre e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza le **patologie del sistema nervoso**, prevalentemente cefalea, parestesie e disturbi del sonno, le **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**, per la maggior parte mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico e le **patologie gastrointestinali**, in genere nausea, vomito e diarrea.

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



L'89% circa delle segnalazioni è stato inserito come non grave e il 10% come grave (nello 0,1% dei casi la gravità non è definita). La distribuzione per tipologia degli eventi avversi gravi non si discosta significativamente da quella di tutti gli eventi.

Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty

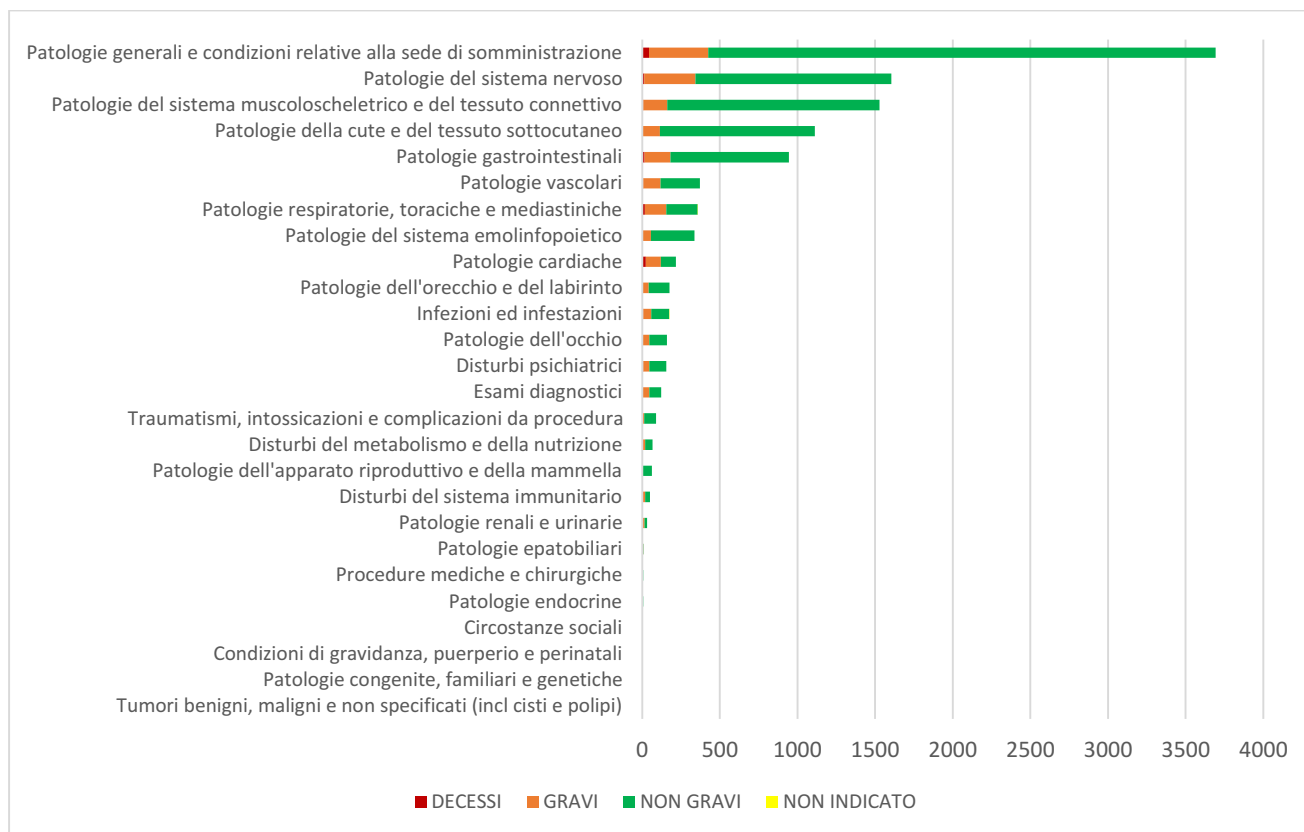
Circa 4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono gravi correlabili alla vaccinazione (il tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili ogni 100.000 prime e seconde dosi somministrate corrisponde al tasso complessivo). In base al criterio di gravità, il 77% sono state inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 18,2% come ospedalizzazione e il 2,5% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 56% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 24%.

Cefalea, iperpiressia e dolori articolari e muscolari si confermano come gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati, con un tasso di segnalazione per entrambe le reazioni di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Segue l'astenia, con un tasso di circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente, sono riportate come eventi avversi gravi correlabili le reazioni ansiose alla vaccinazione (più spesso reazioni lipotimiche), le parestesie diffuse e le linfoadenopatie, ciascuna con una frequenza di circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Molto rare sono le paralisi del facciale, le reazioni anafilattiche e la miocardite/pericardite (il cui tasso è rispettivamente 5, 4 e 3 casi ogni milione di dosi somministrate).

Spikevax (ex-COVID19 Vaccino Moderna)

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

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



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

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

Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax

Circa 2,7 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax sono gravi correlabili alla vaccinazione (3 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 2 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 seconde dosi somministrate).

In base al criterio di gravità, il 70% di queste segnalazioni sono state inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 21% come ospedalizzazione e il 6% come pericolo di vita. La

risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 41% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 34%.

Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia, i dolori articolari e i dolori muscolari, con un tasso di segnalazione di circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Seguono la cefalea, le linfoadenopatie e le reazioni ansiose alla vaccinazione (soprattutto a tipo lipotimia o reazione vegetativa), tutte con un tasso di segnalazione di circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Anche per il vaccino Spikevax, iperpiressia, dolori articolari e muscolari e cefalea si associano spesso fra loro in un quadro di sindrome simil-influenzale, più frequente dopo la seconda dose. Molto rare sono le reazioni anafilattiche, con un tasso di segnalazione di circa 2,6 casi per milione di dosi somministrate.

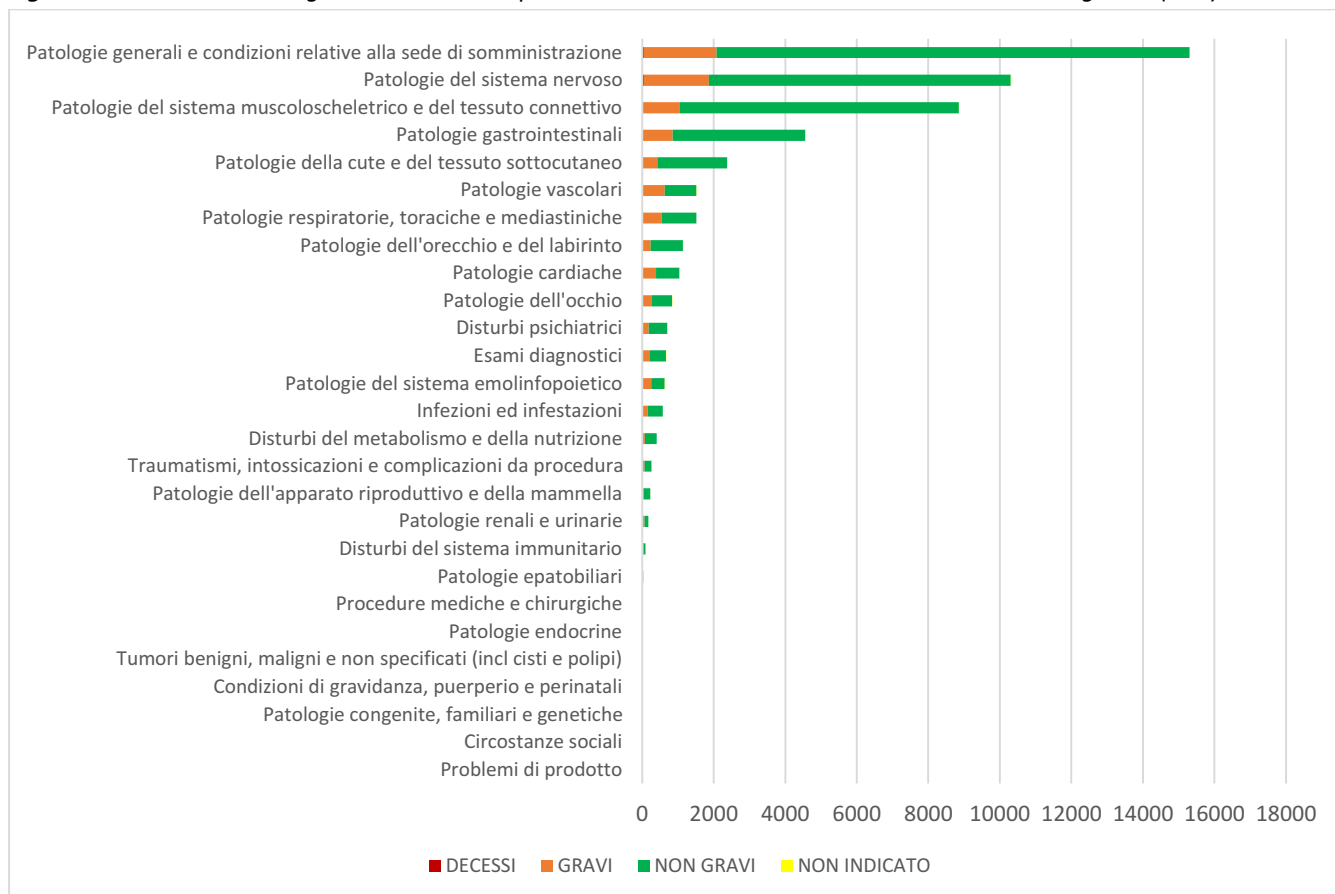
Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Anche per il vaccino Vaxzevria, la distribuzione dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione** è in linea con quella riportata nei precedenti Rapporti.

La maggior parte delle segnalazioni rientra, infatti, nella classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** ed è caratterizzata soprattutto da febbre, reazioni locali nel sito di inoculazione e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza le **patologie del sistema nervoso**, prevalentemente cefalea e le **patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**, per la maggior parte dolori articolari diffusi e dolori muscoloscheletrici, spesso in associazione fra loro e con l'aumento della temperatura.

Più raramente sono stati segnalati eventi avversi che rientrano nelle **patologie gastrointestinali**, in genere nausea, vomito e diarrea e le **patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**, soprattutto reazioni di tipo eritematoso diffuso.

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



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

Eventi avversi gravi correlabili a Vaxzevria

Sono state osservate circa 18 segnalazioni gravi correlabili ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria (11 ogni 100.000 prime dosi somministrate e 1 ogni 100.000 seconde dosi somministrate). Il 75% di queste segnalazioni sono "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 19% come ospedalizzazione e il 5,8% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata nel 45,6% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 32%.

Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia (3 casi ogni 100.000 dosi somministrate), la cefalea (2 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e i dolori articolari e muscolari (2 casi ogni 100.000 dosi somministrate), spesso associati fra loro in un quadro di sindrome simil-influenzale che compare più frequentemente dopo la prima dose. Più raramente sono state segnalate le lipotimie e le reazioni vagali (1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Fra gli eventi avversi molto rari (< 1 caso/100.000 dosi somministrate) rientrano le neuropatie acute e subacute (fra cui la Sindrome di Guillain-Barrè) e le trombosi venose intracraniche o in sede atipica con o senza piastrinopenia. Entrambe le sospette reazioni avverse sono in corso di ulteriore approfondimento, sia a livello nazionale che europeo, con l'obiettivo di verificare la reale frequenza nelle varie classi di età o in base al sesso e di identificare eventuali fattori di rischio.

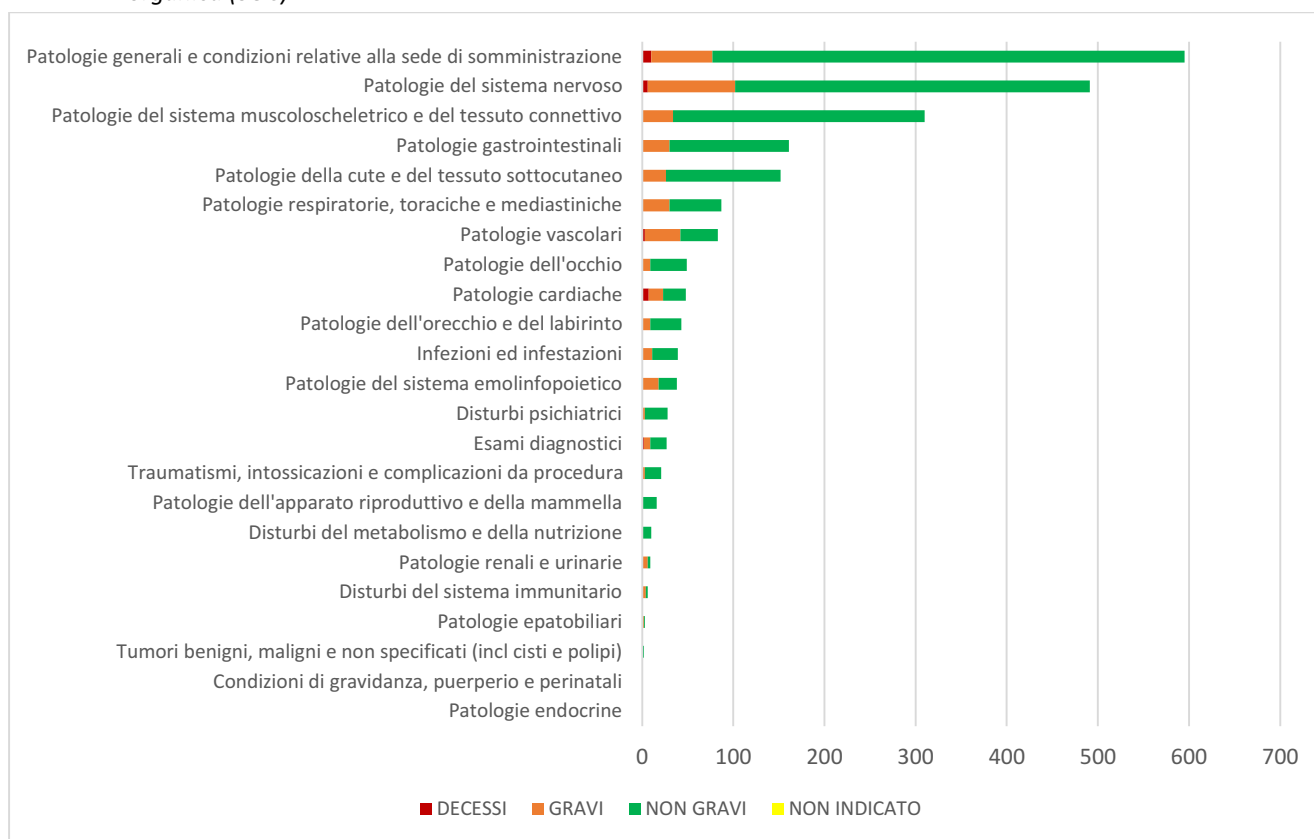
Il tasso di segnalazione per le reazioni anafilattiche è sovrapponibile a quello riportato nei precedenti Rapporti (2,7 casi ogni milione di dosi somministrate).

COVID-19 Vaccino Janssen

La distribuzione per tipologia dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Janssen** è sovrapponibile a quella riportata nel precedente Rapporto.

Il maggior numero di casi rientra nelle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**, come febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti dalle **patologie del sistema nervoso** (prevalentemente, cefalea) e dalle **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** (per la maggior parte mialgie e artralgie).

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



L'80% delle segnalazioni al vaccino COVID-19 Vaccino Janssen è stata inserita come non grave e il 19% come grave (nell'1% dei casi la gravità non è stata definita), senza sostanziali differenze relative alla distribuzione per tipologia di reazione.

Eventi avversi gravi correlabili a COVID-19 Vaccino Janssen

Circa 3 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione, il 63% delle quali inserite come "gravi – altra condizione clinicamente rilevante", il 32% come ospedalizzazione e il 7% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 30% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 44%.

La numerosità delle segnalazioni è tuttora bassa, per il numero limitato di dosi attualmente somministrate. Pertanto, i tassi di segnalazione continuano a risentire della bassa esposizione e non sono al momento consolidati. Nonostante ciò, la reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata è l'iperpiressia (circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate), seguita dalle artromialgie diffuse (circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate), frequentemente associate fra loro. Il numero di casi di trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con o senza piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave è molto esiguo e comporta un tasso di segnalazione inferiore a 2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate.

Vaccinazione eterologa

Complessivamente, al 26/07/2021, sono state effettuate 396.952 vaccinazioni cosiddette eterologhe a persone al di sotto di 60 anni che avevano ricevuto il vaccino Vaxzevria come prima dose. Nell'82,6% dei casi è stato utilizzato il vaccino Comirnaty e nel 17,4% il vaccino Spikevax.

Rispetto a tale modalità di vaccinazione con schedula mista, sono state inserite 114 segnalazioni con un tasso di segnalazione di 29 ogni 100.000 dosi somministrate. Il 78% delle reazioni si è verificata con Comirnaty (27 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate) e il 22% con Spikevax (27 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate). Diversamente dalla distribuzione generale degli eventi avversi, il 53% circa delle segnalazioni proviene da cittadino e il 47% da operatori sanitari.

L'83% delle segnalazioni sono riportate come non gravi ed il 17% come gravi. L'esito risoluzione completa al momento della segnalazione è stato riportato nel 54% dei casi e miglioramento nel 20% dei casi.

La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non è sostanzialmente diversa fra i due vaccini utilizzati. In linea con le segnalazioni relative ai vaccini a mRNA, gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono la febbre, le reazioni nel sito di inoculazione e i dolori articolari e muscolari diffusi. Più raramente sono stati segnalati linfadenopatia diffusa ed eruzioni cutanee generalizzate.

Vaccinazione nella fascia di età 12-19 anni

Alla data del 26/07/2021, il vaccino Comirnaty risulta l'unico approvato a partire dai 12 anni di età, mentre i vaccini Spikevax, Vaxzevria e COVID-19 Vaccine Janssen sono autorizzati a partire dai 18 anni (il vaccino Spikevax è stato approvato per la fascia di età tra i 12 e i 17 anni il 28/07/2021). Alla stessa data, sono state somministrate 1.986.221 dosi di vaccino in adolescenti di età compresa fra 12 e 19 anni, di cui il 71% di prime dosi e il 29% di seconde dosi. Come atteso, il 93,7% circa delle dosi utilizzate in questa fascia di età sono relative al vaccino Comirnaty, il 3,7% al vaccino Spikevax, lo 0,6% al vaccino Vaxzevria e il 2% al vaccino Janssen.

Complessivamente, nella fascia di età 12-19 anni sono state inserite 530 segnalazioni di sospetto evento avverso con un tasso di segnalazione di 27 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate (414 segnalazioni dopo la 1^a dose, con un tasso di segnalazione di 29 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate, e 116 segnalazioni dopo la 2^a dose, con un tasso di segnalazione di 20 eventi avversi ogni 100.000 dosi somministrate). Il 77% circa delle segnalazioni sono state inserite come

non gravi e il 22% come gravi (l'1% delle segnalazioni non riporta questa informazione). Il 67% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito al momento della segnalazione una risoluzione completa dell'evento o un miglioramento.

La distribuzione per tipologia degli eventi avversi non è sostanzialmente diversa da quella osservata per tutte le altre classi di età. In particolare, gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono la febbre e le reazioni locali nel sito di inoculazione, seguite dalla cefalea e dalla linfadenopatia, indipendentemente da tipologia di vaccino, numero di dose e gravità. Considerato il basso numero di dosi somministrate e l'esiguo numero di segnalazioni ricevute, la valutazione della distribuzione per tipologia di evento risulta al momento ancora poco attendibile. Circa 1 segnalazione ogni 100.000 dosi somministrate è risultata grave correlabile alla vaccinazione, la più frequente delle quali è risultata la sindrome simil-influenzale (1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Fra gli eventi avversi molto rari rientrano la miocardite e la pericardite acuta (3 casi ogni milione di dosi somministrate). Non sono stati segnalati casi di anafilassi in questa classe di età.

Considerazioni generali sui dati

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

Tabella 5 - Dati riassuntivi Rapporto#1-Rapporto#7

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6	Rapporto#7
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021	al 26/07/2021
dosi somministrate	1.564.090	4.118.277	9.068.349	18.148.394	32.429.611	49.512.799	65.926.591
segnalazioni eventi avversi	7.337	30.015	46.237	56.110	66.258	76.208	84.322
tasso di segnalazione	469	729	510	309	204	154	128
tasso di segnalazione per sesso maschile	293	424	299	176	116	88	73
tasso di segnalazione per sesso femminile	561	907	645	404	272	209	175
tasso di segnalazione 1 ^a dose	515	773	496	299	211	164	128
tasso di segnalazione 2 ^a dose	225	785	540	333	190	134	160
tasso di segnalazione reazioni gravi	34	44	36	27	21	18	16
tasso di segnalazione gravi per sesso maschile	22	28	23	18	15	13	12

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6	Rapporto#7
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021	al 26/07/2021
tasso di segnalazione gravi per sesso femminile	42	54	44	33	26	23	20
tasso di segnalazione reazioni gravi senza casi con criterio " clinicamente rilevante "	8,9	8,1	8,5	8,8	7,9	7,5	7,0
tasso di segnalazioni decessi	0,8	0,97	1,1	1,23	1,0	0,8	0,75
<i>Fonte della segnalazione</i>							
Medico	47%	46%	44%	42%	42%	40,5%	39,5%
Farmacista	22%	19%	20%	20%	20,5%	20%	20%
Altro operatore sanitario	25%	26%	21%	19%	17%	16%	15%
Paziente/cittadino	6%	9%	15%	18%	20%	23%	25%
Avvocato	0%	0%	0,12%	0,20%	0,2%	0,2%	0,2%
Forze Armate	0%	0%	0,07%	0,30%	0,3%	0,3%	0,3%
Comirnaty							
tasso di segnalazione	471	769	535	328	214	150	122
tasso di segnalazione 1 ^a dose	517	756	525	315	212	144	137
tasso di segnalazione 2 ^a dose	278	790	549	348	216	161	104
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	45	33	24	18	15	13
Spikevax							
tasso di segnalazione	277	333	227	129	88	83	82
tasso di segnalazione 1 ^a dose	277	335	216	132	95	94	98
tasso di segnalazione 2 ^a dose	-	322	264	121	73	65	60
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	26	22	18	13	14	13
Vaxzevria							
tasso di segnalazione	-	326	477	309	236	219	184

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5	Rapporto#6	Rapporto#7
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021	al 26/06/2021	al 26/07/2021
tasso di segnalazione 1 ^a dose	-	326	477	307	261	281	304
tasso di segnalazione 2 ^a dose	-	-	-	-	24	31	21
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	31	50	39	36	37	32
Vaccino Janssen							
tasso di segnalazione	-	-	-	-	34	67	79
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	-	-	-	5	12	15

Continua la diminuzione dei tassi di segnalazioni generale (fig. 12). Diminuiscono anche i tassi per i singoli vaccini, fatta eccezione per il vaccino Janssen, in uso dal 22/04/2021, mentre continuano a mantenersi costanti i tassi delle reazioni gravi, in particolare escludendo la categoria delle “cl clinicamente rilevanti”. I tassi dei casi fatali inoltre continuano a diminuire con valore massimo osservato ad aprile (1,23 casi ogni 100.000 dosi somministrate vs l’attuale 0,75 casi ogni 100.000 dosi somministrate). L’unico tasso leggermente in aumento è rappresentato dal tasso di segnalazioni delle seconde dosi, in linea con la maggiore percentuale di seconde dosi somministrate nel periodo rispetto ai mesi precedenti (43% luglio vs 33% giugno) (fig. 13).

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

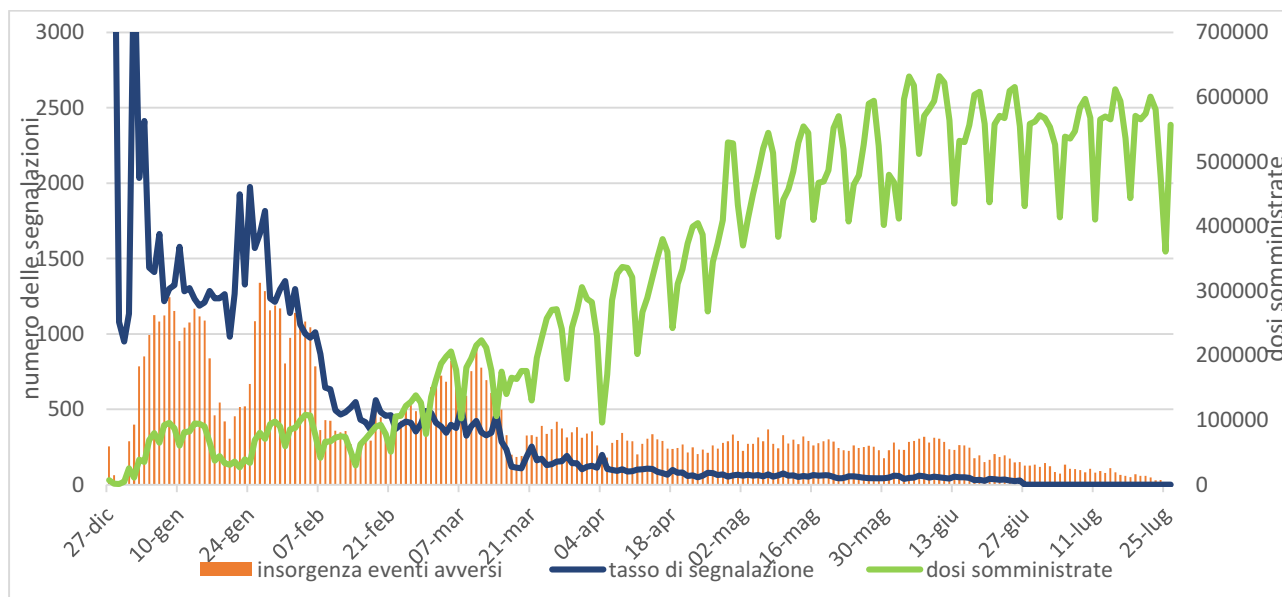
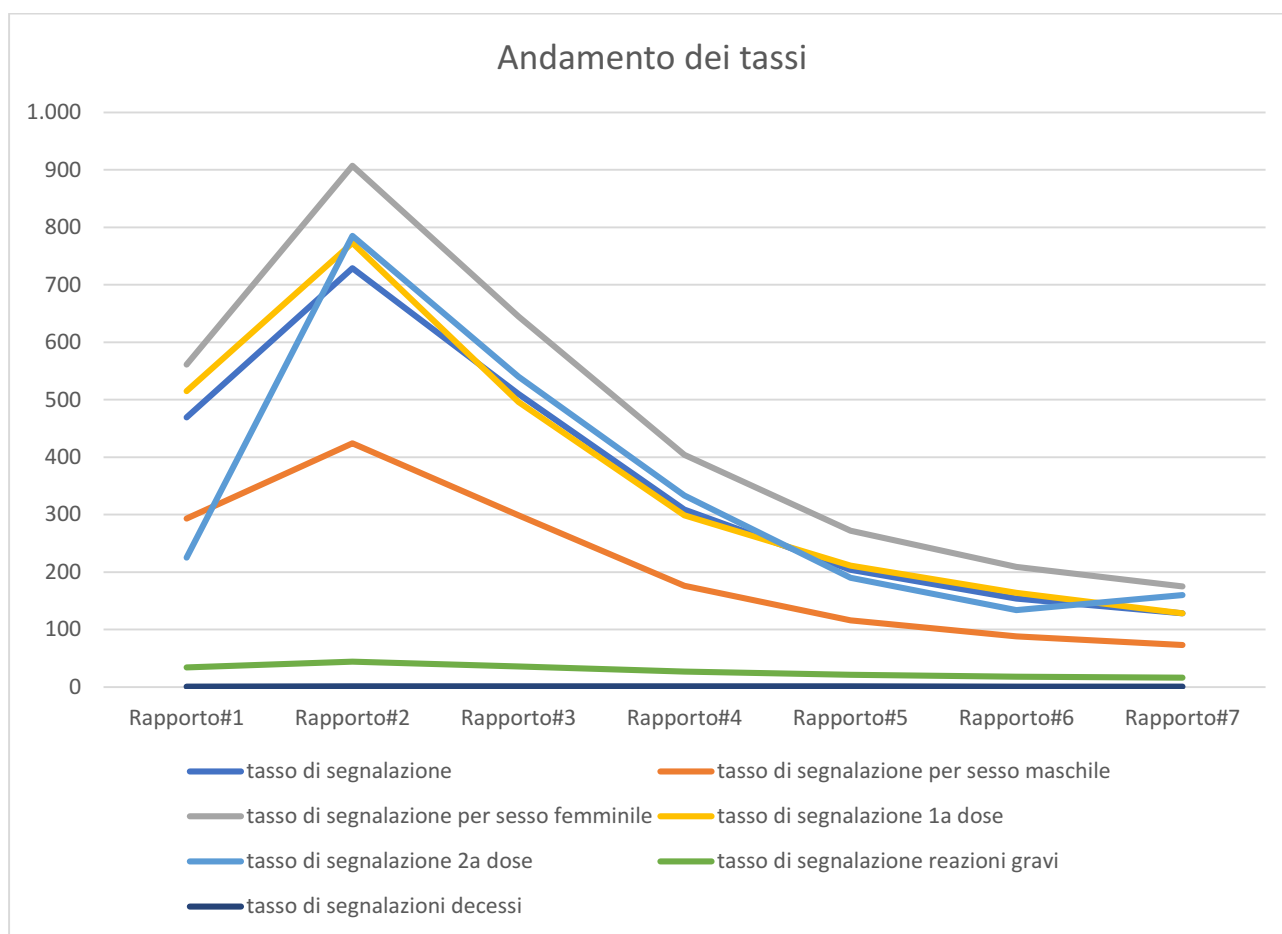


Figura 13 - Andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità ed eventi fatali



Nella figura 14 è riportato l'andamento per tipologia di segnalatore. Il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici, mentre si mantengono stabili quelle da farmacista. Si conferma il trend già descritto di diminuzione delle segnalazioni da medico e altro operatore sanitario (dal 47% al 39,5% per medico e dal 25% al 15% per altro operatore sanitario) e di aumento delle segnalazioni da paziente (dal 6% al 25%).

L'andamento dei tassi di segnalazione per sesso rimane abbastanza costante nel tempo, con un valore circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, sia complessivo che per le sole reazioni gravi (fig. 15). Il rapporto tra tasso delle reazioni gravi nelle donne e negli uomini è in diminuzione (da 1,90 a 1,66).

Figura 14 - Andamento tipologia di segnalatori nel tempo

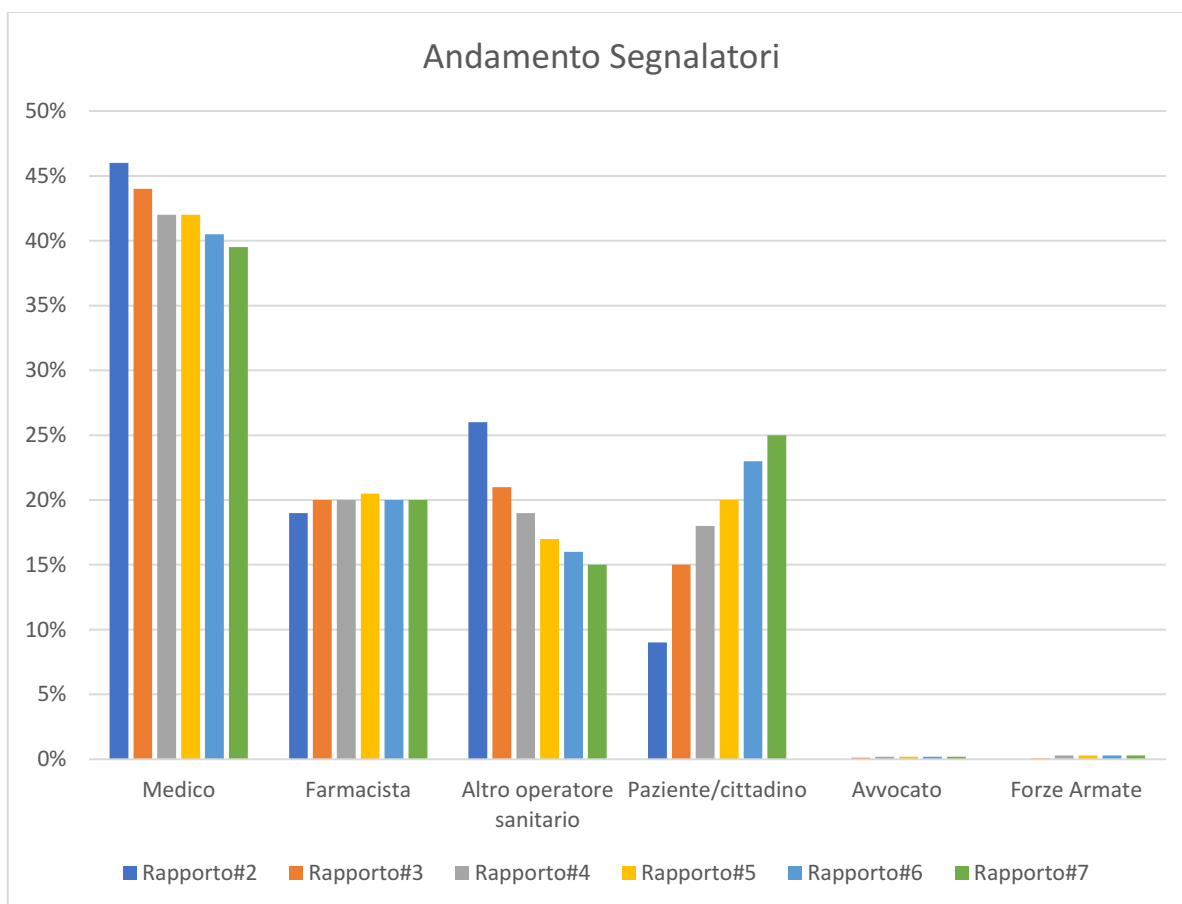
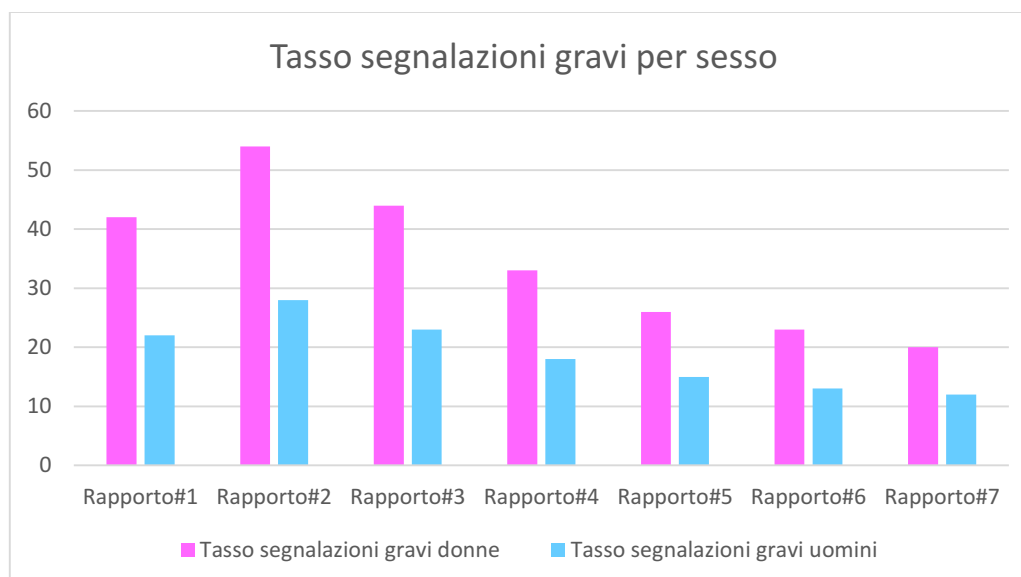


Figura 15 - Andamento dei tassi di segnalazioni delle reazioni gravi per sesso



Come segnalare una sospetta reazione avversa?

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