

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

2

27/12/2020 - 26/02/2021



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 il Comitato Scientifico
per la Sorveglianza Post-marketing dei Vaccini Covid-19,
i Centri Regionali di Farmacovigilanza di Campania, Lombardia,
Toscana e Veneto, i Dipartimenti di Prevenzione di Veneto e Lombardia

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:

- l'**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 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**.

HIGHLIGHTS



Al 26 febbraio 2021 sono state inserite 729 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

Le segnalazioni riguardano soprattutto il vaccino Pfizer/BioNTech Comirnaty (96%), che è stato il più utilizzato, e solo in minor misura il vaccino Moderna (1%) e il vaccino Astra Zeneca (3%).



Le sospette reazioni avverse segnalate sono in linea con le informazioni già presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei tre vaccini.

Sono stati prevalentemente riportati eventi avversi non gravi che si risolvono completamente.



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

Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la 2^a dose rispetto alla 1^a dose, seguita da cefalea e astenia.



Gli eventi insorgono prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo (87% dei casi).

L'andamento delle segnalazioni e relativi tassi nei primi due mesi di campagna vaccinale conferma il trend presentato nel Rapporto #1.



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

4.118.277

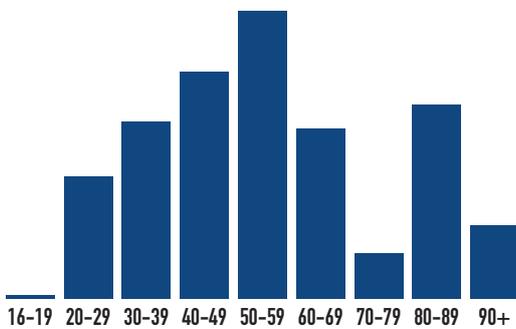
Comirnaty 87%
Vaccino Moderna 4%
Vaccino AstraZeneca 9%



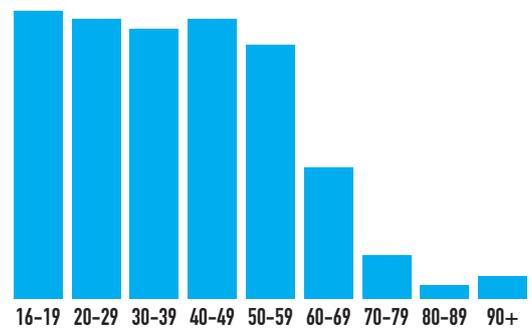
SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

30.015

Comirnaty 96%
Vaccino Moderna 1%
Vaccino AstraZeneca 3%



SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ



LE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PIÙ SEGNALATE DOPO LA SECONDA DOSE



Febbre



Mal di testa



Stanchezza



IN QUASI IL 90% DEI CASI LA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA SI MANIFESTA IL GIORNO STESSO O IL GIORNO SUCCESSIVO ALLA VACCINAZIONE

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI

NON GRAVI
93,6%

GRAVI
6,1%

LO 0,3% DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NON È DEFINITO

ANALISI DEI DATI

DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/02/2021

Nel periodo considerato, sono stati autorizzati e utilizzati sul territorio nazionale **3 vaccini per COVID-19**, due basati sulla tecnologia dell'RNA messaggero (mRNA) e uno sull'uso di un vettore virale:

- il vaccino a mRNA Pfizer/BioNTech denominato Comirnaty (autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020);
- il vaccino a mRNA Moderna denominato COVID-19 Vaccino Moderna (autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021);
- il vaccino a vettore virale ricombinante denominato COVID-19 Vaccine AstraZeneca (autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021)

Al 26/02/2021 sono state complessivamente inserite nella RNF **30.015 segnalazioni su un totale di 4.118.277 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 729 ogni 100.000 dosi¹.**

La maggior parte delle segnalazioni (96%) sono relative al vaccino maggiormente utilizzato Comirnaty (83% delle dosi somministrate), mentre le segnalazioni relative ai vaccini Moderna e AstraZeneca sono rispettivamente l'1% e il 3% del totale, proporzionali alle dosi somministrate.

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.

Il numero di segnalazioni, le dosi somministrate e i relativi tassi di segnalazione dei diversi vaccini COVID-19 attualmente in uso sono riportate in tabella 1.

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

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/2/2021	Dosi somministrate al 26/2/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	28.762	3.741.828	769
Moderna	403	120.886	333
AstraZeneca	834	255.563	326
Principio attivo mRNA (brand non specificato)	16		
Totale	30.015	4.118.277	729

I minori tassi di segnalazione dei vaccini Moderna e AstraZeneca rispetto a Comirnaty sono attribuibili al minore e/o recente utilizzo, pertanto andranno monitorati nel tempo.

¹ Il numero di dosi somministrate al 26/02/2021 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 02/03/2021

Nella figura 1a è rappresentato l'andamento nel tempo del numero di segnalazioni per tutti i vaccini e del numero di dosi somministrate nel periodo in esame. Nella figura 1b le sospette reazioni avverse segnalate dopo la 1^a o 2^a dose di vaccino sono rappresentate separatamente.

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

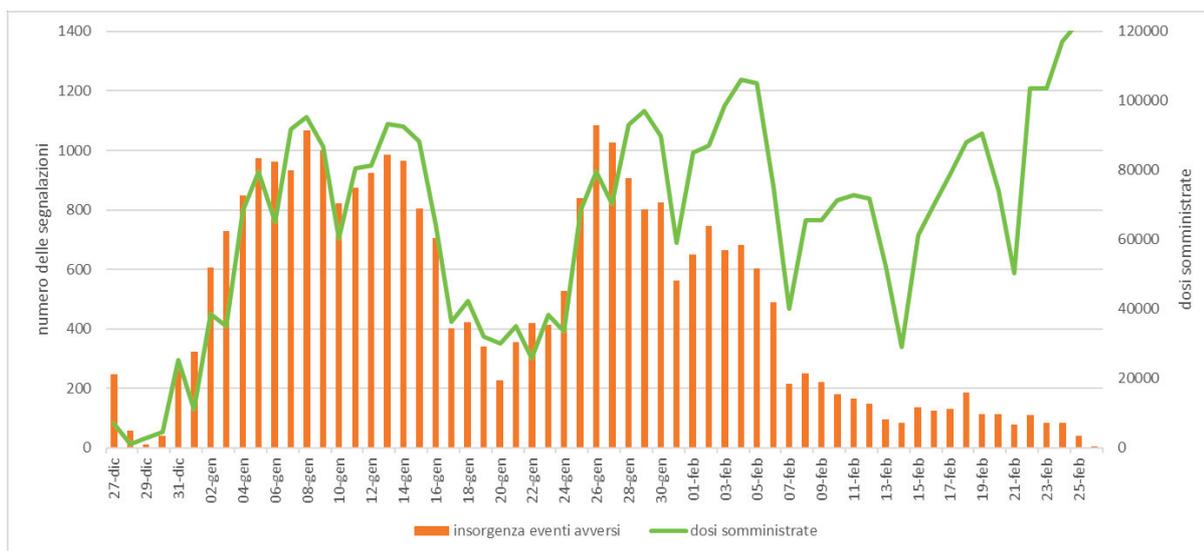
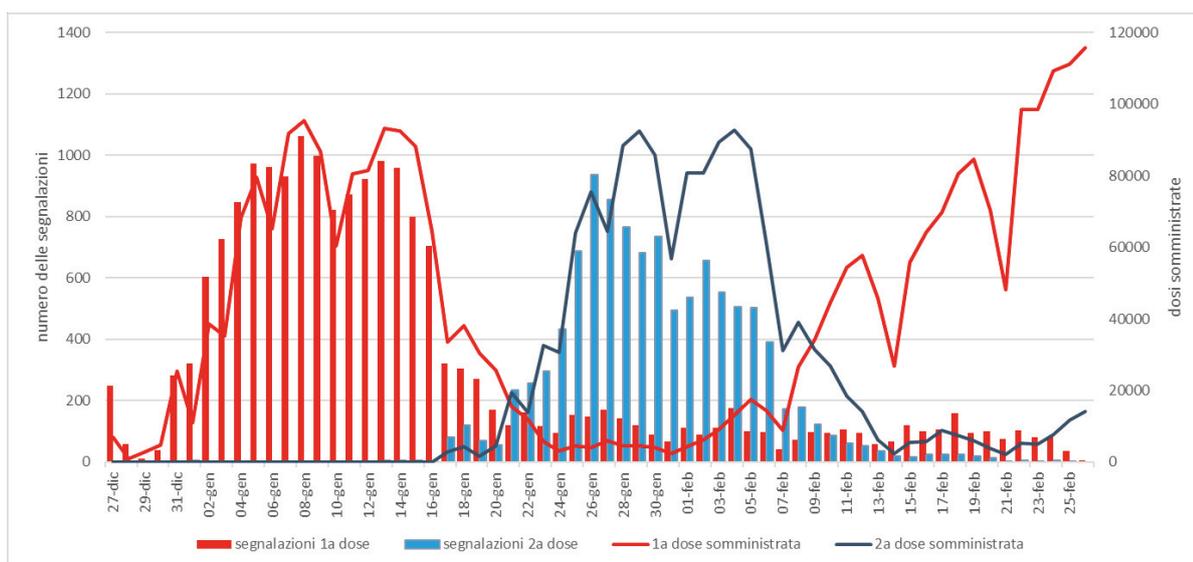


Figura 1b - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1^a o alla 2^a dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate



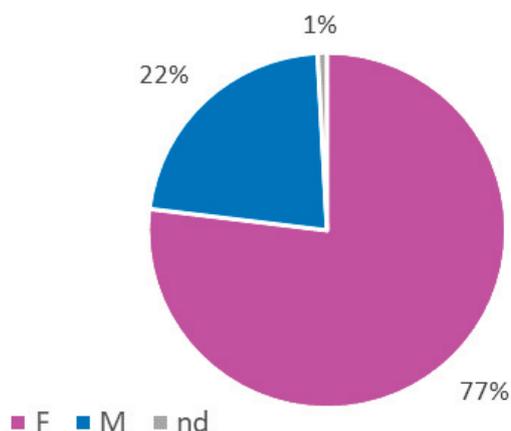
L'andamento bimodale dei grafici evidenzia la corrispondenza fra l'andamento delle vaccinazioni e l'andamento delle segnalazioni. L'aumento del numero di somministrazioni nell'ultima parte del grafico non corrisponde a un concomitante incremento delle segnalazioni, verosimilmente in

relazione al fatto che le segnalazioni possono essere inserite anche a distanza di tempo fra l'insorgenza dell'evento avverso e/o dalla somministrazione del vaccino (per esempio, reazioni alla 1^a dose comunicate e segnalate in occasione del richiamo). 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.

Distribuzione per sesso, età e tipologia di segnalatore

Il tasso di segnalazione è di 907/100.000 dosi somministrate nel sesso femminile e di 424/100.000 dosi somministrate nel sesso maschile, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrati (fig. 2).

Figura 2 - Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF



Vari fattori possono influenzare questa differenza fra i sessi, fra cui la diversa esposizione ai vaccini, la maggiore sensibilità delle donne alla segnalazione e la diversa frequenza di alcune reazioni avverse fra i due sessi. Secondo alcuni studi, infatti, la diversa risposta immunitaria nelle donne sembra incidere sulla frequenza e sulla gravità delle reazioni avverse alla vaccinazione, soprattutto in relazione a febbre, dolore e infiammazione^{2, 3}.

L'età media delle persone è di 46 anni (range di età 0,5-104 anni, età mediana di 47 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età è riportato nella figura 3. Il dato relativo alla fascia d'età 16-19 anni è da considerarsi preliminare in quanto estrapolato per 100.000 dosi somministrate sulla base di un numero esiguo di segnalazioni (46) e di dosi somministrate (4.235). La distribuzione per fasce d'età evidenzia come il tasso di segnalazione sia piuttosto costante ed elevato nei soggetti fino a 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate. Come già osservato negli studi clinici pre-autorizzativi, la popolazione più anziana presenta una minore predisposizione all'insorgenza di eventi avversi. Le differenze in base al sesso per ogni fascia di età sono in linea con il dato

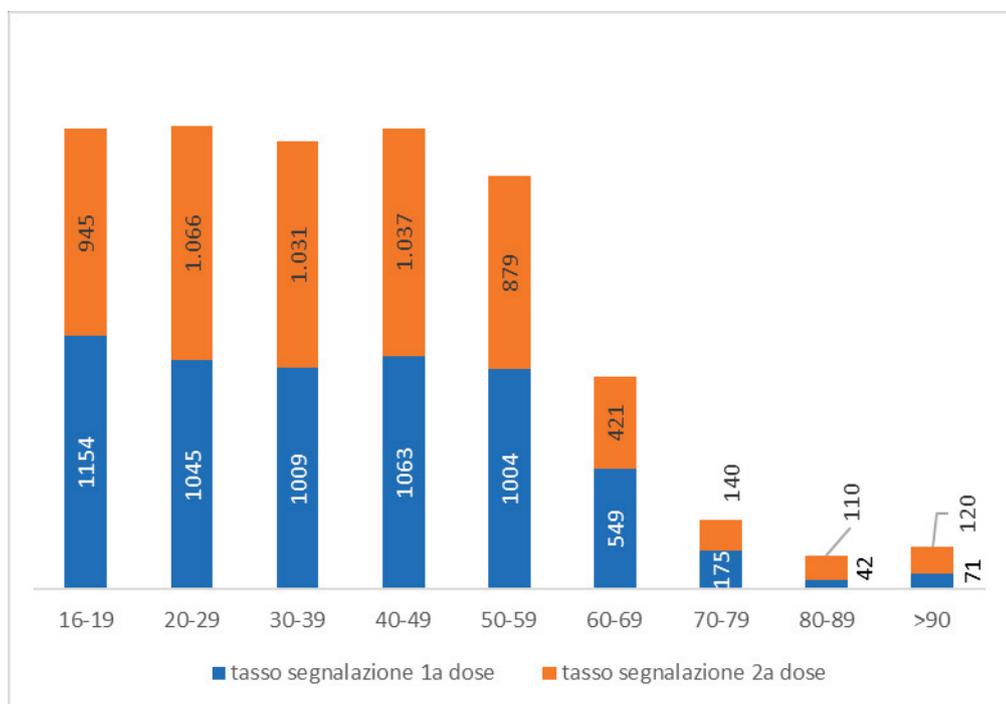
² Wen-Han Chang; A review of vaccine effects on women in light of the COVID-19 pandemic; Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 59 (2020) 812e820

³ Patricia Robin McCartney. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. JOGNN 2020. 49: 405-408.

cumulativo. Le 2 segnalazioni relative a bambini al di sotto di un anno di età si riferiscono a 2 casi di reazione avversa non grave, con risoluzione completa, verificatesi in due bambini allattati al seno la cui madre era stata vaccinata il giorno prima. Nel primo caso, la bambina di 5 mesi presentava due episodi di vomito senza febbre o altri sintomi gastrointestinali il giorno successivo alla vaccinazione della madre, risolti il giorno stesso dell'insorgenza. Nel secondo caso la bambina di 18 mesi allattata al seno dalla madre presentava febbre il giorno successivo alla vaccinazione della madre per la quale sono state fatte ulteriori indagini per accertare altre possibili cause (esame urine, urinocoltura).

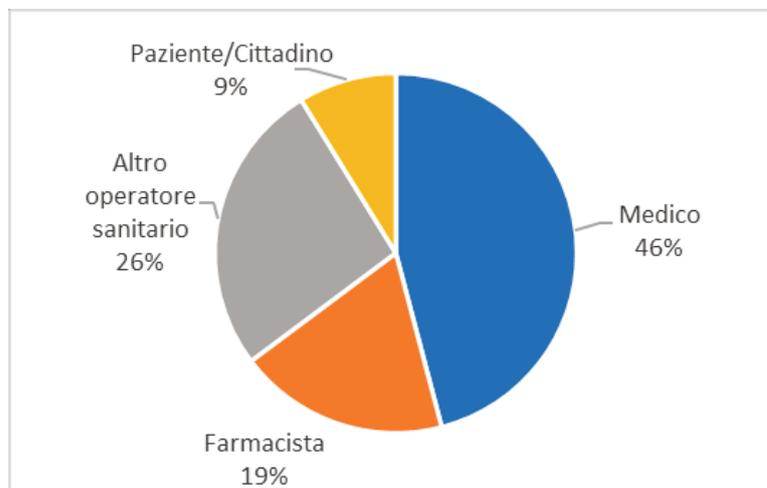
Non si osservano differenze significative fra i tassi di segnalazione per singola classe di età in relazione al numero di dose.

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



Nella figura 4 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore che evidenzia come la maggior parte delle segnalazioni provengano da operatori sanitari, come atteso in questa fase della campagna vaccinale.

Figura 4 - Tipologia di segnalatore delle schede di segnalazione inserite dall'inizio della campagna vaccinale



La tipologia delle segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale è prevalentemente di tipo spontaneo (99% circa) e le rimanenti segnalazioni sono invece stimulate tramite progetti di farmacovigilanza attiva.

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	16.474	54,9%
1 giorno	9.721	32,4%
2-7 giorni	2.271	7,6%
>7 giorni	615	2,0%
Non definibile	934	3,1%
Totale	30.015	100%

Nella maggior parte dei casi la reazione si è verificata nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo (87% dei casi circa). Più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

Distribuzione per gravità ed esito

Le segnalazioni relative a questo periodo di campagna vaccinale sono prevalentemente riferite ad eventi non gravi (93,6%), con un tasso di segnalazione pari a 683/100.000 dosi somministrate.

Il valore è simile al tasso cumulativo relativo a tutti gli eventi proprio perché le segnalazioni non gravi ne rappresentano la maggior parte. I tassi di segnalazione degli eventi non gravi dei singoli vaccini sono 720 (Comirnaty), 307 (Moderna), 293 (AstraZeneca) ogni 100.000 dosi somministrate.

Le segnalazioni gravi corrispondono al 6,1% del totale, con un tasso di 44 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 distanza temporale fra la somministrazione del vaccino e la comparsa degli eventi avversi gravi segue un andamento simile a quanto riportato per tutte le segnalazioni ricevute (vedi tabella 2).

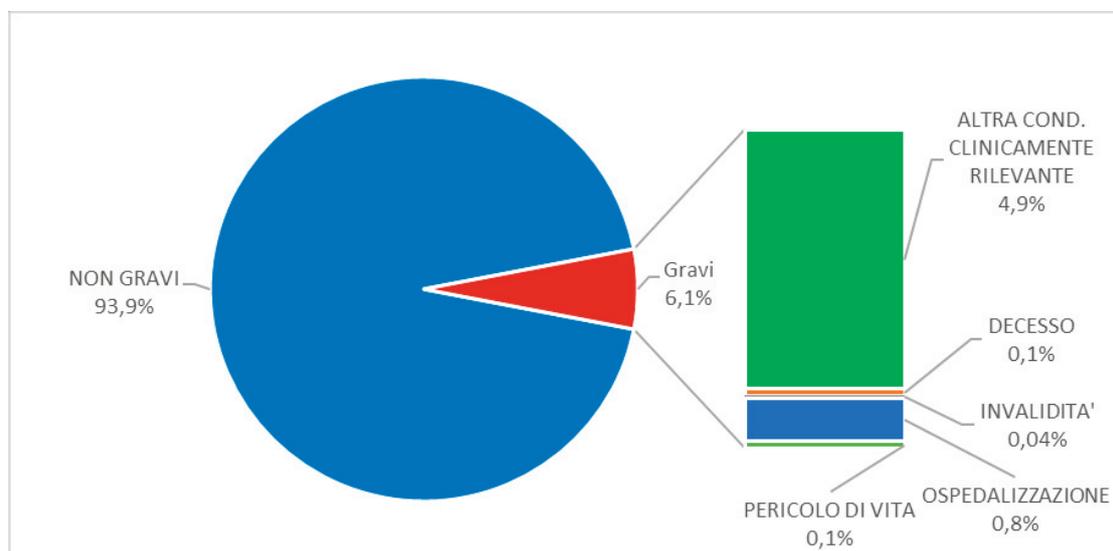
La valutazione del ruolo causale dei vaccini in queste segnalazioni è attualmente in corso e richiede un approfondimento specifico per ogni singolo caso, con l'eventuale richiesta di ulteriori informazioni al segnalatore per determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili.

Nella figura 5 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?

In ambito regolatorio, le segnalazioni vengono classificate come gravi o non gravi sulla base di criteri standardizzati a livello internazionale che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento segnalato. Qualunque evento è considerato sempre grave se ha comportato ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista che viene pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (dove l'acronimo IME sta per Important Medical Events). Sulla base di questi criteri, può essere considerata grave p. es. una febbre $\geq 39^\circ$ che può richiedere la somministrazione di un farmaco.

Figura 5 - Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame (nello 0,3% delle segnalazioni il criterio di gravità non è indicato)



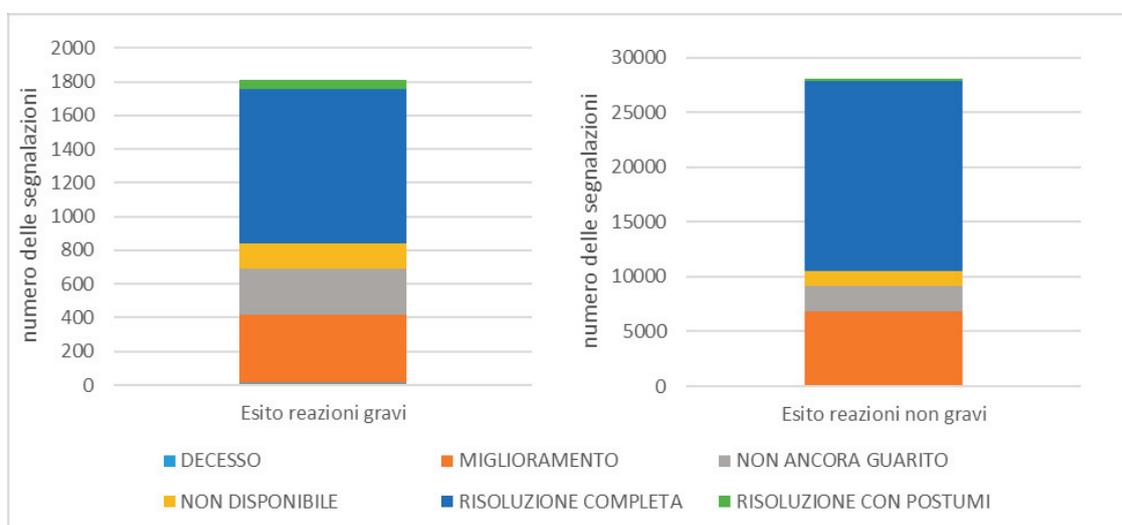
La maggior parte delle segnalazioni gravi sono classificate come “altra condizione clinicamente rilevante”, ovvero hanno allertato il soggetto e/o il segnalatore senza determinare un intervento specifico in ambiente ospedaliero.

La distribuzione per gravità e esito delle segnalazioni è riportata nella figura 6. La maggior parte delle segnalazioni inserite si riferisce a eventi avversi non gravi con esito “risoluzione completa” (guarigione) o “miglioramento” già al momento della segnalazione. L’esiguo numero di casi con esito “risoluzione con postumi” si riferisce a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento di cui ancora non è noto l’esito. Si ricorda che l’esito delle segnalazioni è in continuo aggiornamento, attraverso la richiesta di informazioni di follow up. I casi con esito “decesso” sono stati discussi nel focus dedicato. La distribuzione per esito non presenta differenze significative quando i tre vaccini sono esaminati separatamente.

Cosa si intende per esito di una segnalazione?

L’esito delle sospette reazioni avverse è l’informazione sullo stato dell’evento avverso descritto al momento della segnalazione e codificato a livello internazionale come: “risoluzione completa”, “miglioramento”, “non ancora guarito”, “risoluzione con postumi” e “decesso”. Questa informazione può modificarsi nel tempo, grazie ad ulteriori dati di aggiornamento ottenuti dal segnalatore.

Figura 6 - Distribuzione per esito delle segnalazioni inserite nel periodo in esame



Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, il 34% dei soggetti vaccinati ha completato il ciclo vaccinale, prevalentemente con il vaccino Comirnaty, per il quale, al momento, il numero di segnalazioni è tale da poter effettuare iniziali valutazioni comparative. Non sono state osservate differenze dei tassi di segnalazione fra 1^a e 2^a dose di vaccino Comirnaty o Moderna, come riportato nella tabella 3.

Tabella 3 - Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose

	Tasso di segnalazione relativo alla 1 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Tasso di segnalazione relativo alla 2 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	756	790	769
Vaccino Moderna	335	322	333

I tassi di segnalazione per singola dose risultano in linea con il tasso cumulativo riportato nella tabella 1. Non si evidenziano differenze nella distribuzione per criteri di gravità o esito tra 1^a e 2^a dose di vaccino Comirnaty (il numero di segnalazioni dopo 2^a dose di vaccino Moderna è ancora troppo limitato).

La valutazione degli eventi avversi dopo 2^a dose di Comirnaty conferma un maggior numero di eventi riferiti a “febbre” o termini correlati (rialzo della temperatura, temperatura elevata, brividi febbrili, ecc.). Tale informazione è già riportata nel Foglio Illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto del vaccino Comirnaty, disponibile sul sito dell’AIFA. Le rimanenti sospette reazioni avverse segnalate mostrano un andamento in linea con quanto descritto per la 1^a dose, con cefalea e astenia segnalate frequentemente.

Per il vaccino AstraZeneca non è possibile fare valutazioni in quanto non sono ancora state somministrate seconde dosi ai vaccinati.

Distribuzione per tipologia di evento

Nei grafici 7, 8 e 9 sono riportati in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato per i tre vaccini utilizzati Comirnaty, Moderna e AstraZeneca, indipendentemente dalla dose somministrata e dal nesso di causalità con la vaccinazione, in base all’organo o apparato interessato, l’eziologia o lo scopo (Classe Sistemico-Organica o SOC).

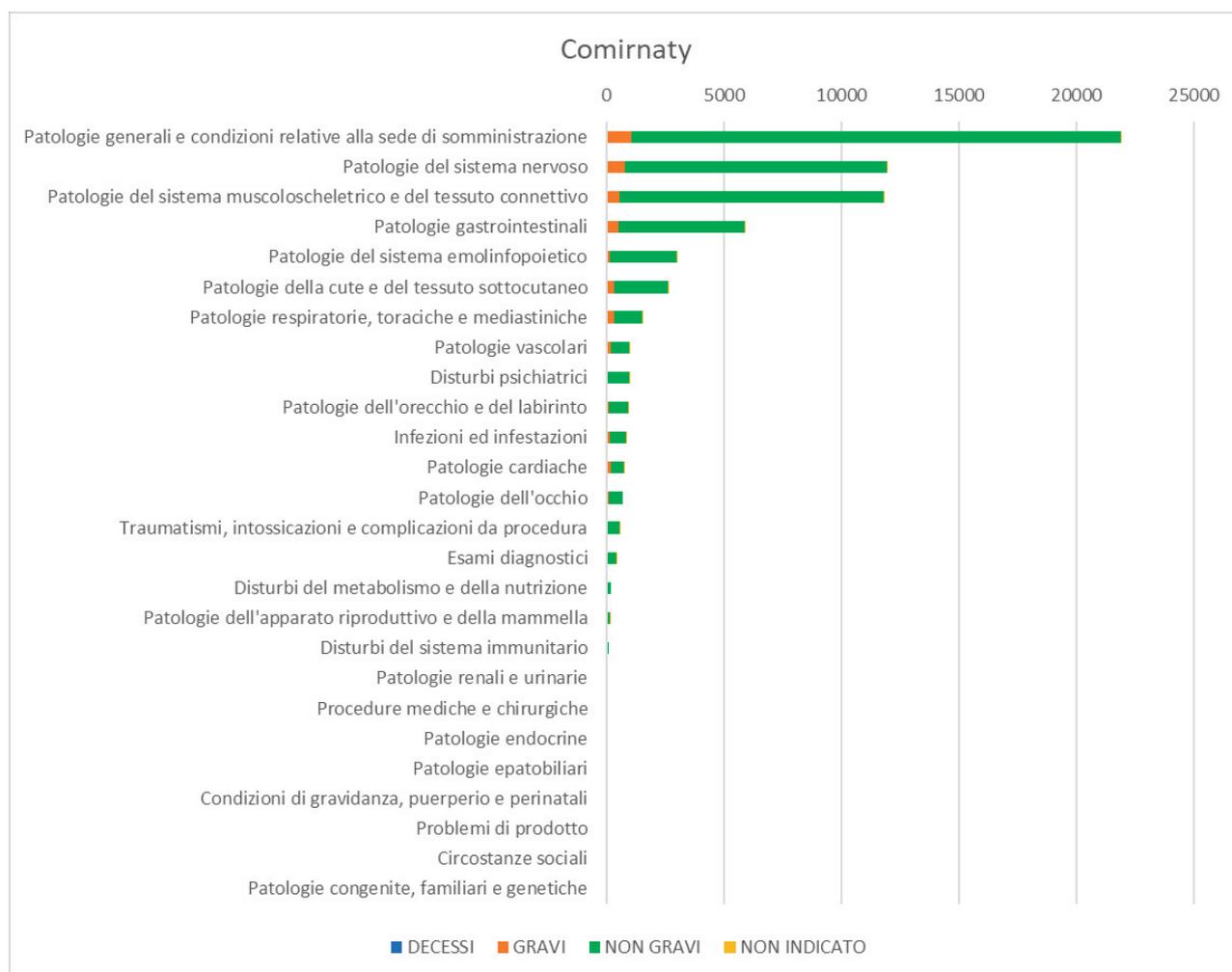
Come vengono classificati gli eventi avversi nelle segnalazioni?

Gli eventi avversi che seguono l’immunizzazione sono inseriti in RNF secondo una terminologia codificata a livello internazionale in un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). In MedDRA, i concetti medici unici (segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, ecc...) sono riportati come termini preferiti, successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e di gerarchia. Il livello più elevato di organizzazione è rappresentato dalle classi sistemico-organiche (SOC), che raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni ed infestazioni), organo o apparato interessato (sede di manifestazione, p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche).

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.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino Comirnaty** rientra nella classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è rappresentata prevalentemente da febbre, dolore in sede di iniezione, astenia/stanchezza e brividi classificate come non gravi nel 95% dei casi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del Sistema Nervoso, per il 93% di tipo non grave, rappresentati prevalentemente da cefalea e parestesia, gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, per il 95% non gravi, rappresentate soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi e gli eventi che rientrano fra le Patologie gastrointestinali, per il 91% non gravi, rappresentati prevalentemente da nausea e diarrea.

Figura 7 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica (SOC)

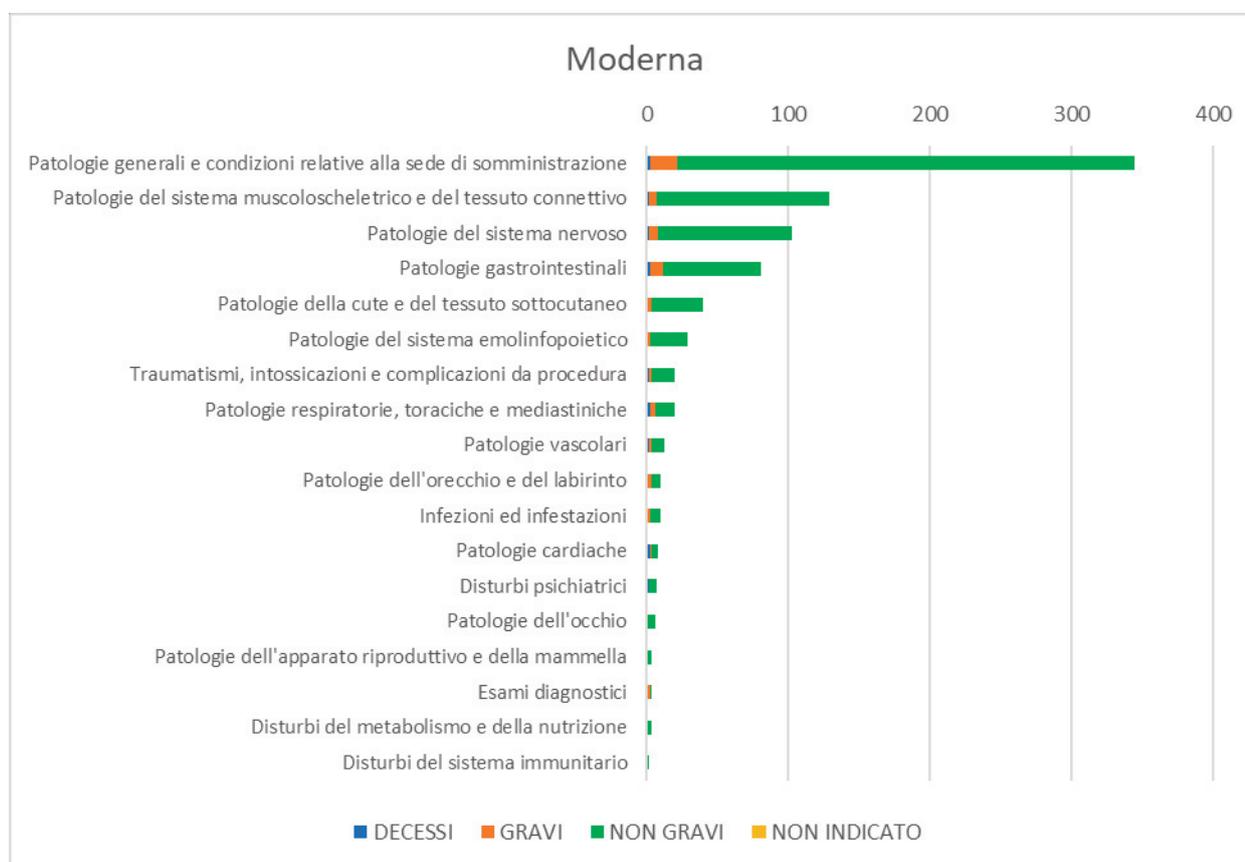


Complessivamente, sono presenti 1.700 segnalazioni gravi al vaccino Comirnaty. Indipendentemente dal fatto che si tratti di una 1^a o 2^a dose e dal nesso di causalità, le reazioni più frequenti coincidono con la distribuzione di tutte le reazioni e sono rappresentate prevalentemente da febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari/articolari diffusi e astenia. Meno

frequentemente sono riportate, inoltre, reazioni di tipo allergico, linfadenopatia, parestesia, tachicardia e crisi ipertensiva e paralisi facciale.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino Moderna** è relativa alla classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è rappresentata prevalentemente da febbre, astenia/stanchezza e dolore in sede di iniezione, che per il 94% sono classificate come non gravi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, soprattutto dolori muscolari e articolari diffusi, classificati come non gravi nel 95% dei casi, fra le Patologie del sistema nervoso, soprattutto mal di testa, classificati come non gravi nel 92% dei casi e fra le Patologie Gastrointestinali, prevalentemente nausea e vomito, classificati come non gravi nell'86% dei casi.

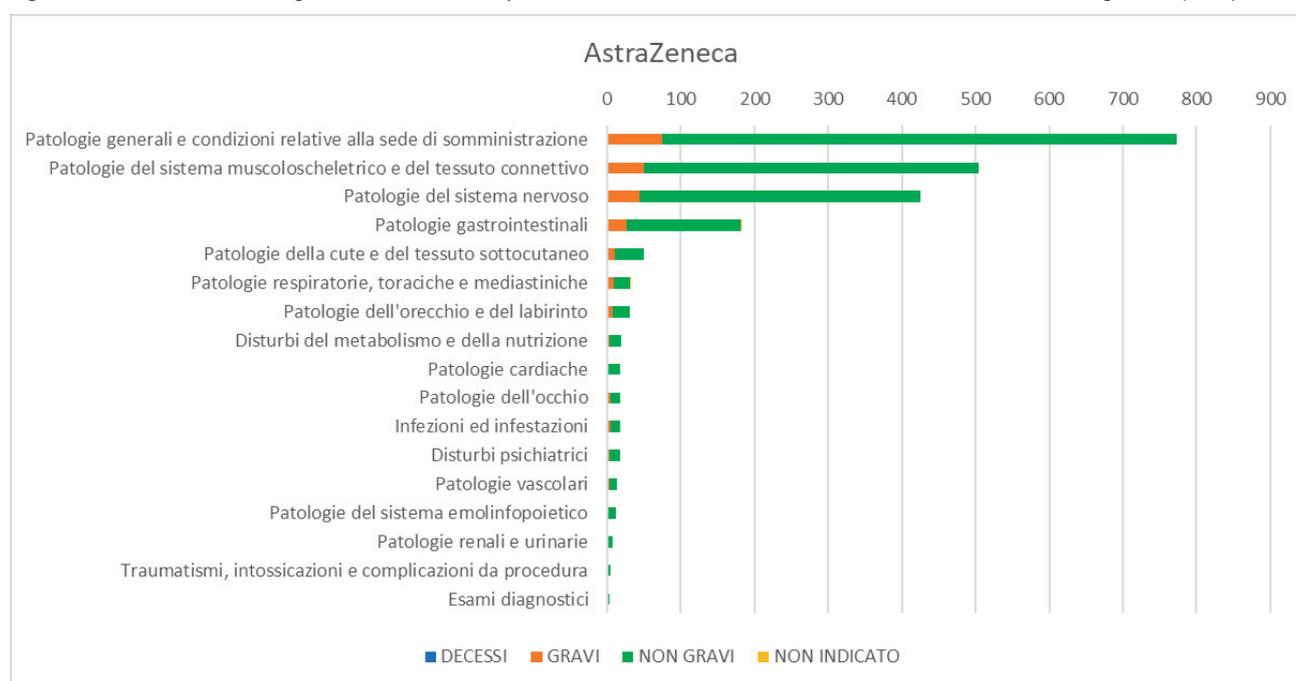
Figura 8 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Moderna in base alla classe sistemico-organica (SOC)



In 32 schede di segnalazione relative al vaccino Moderna, sono riportati eventi avversi considerati gravi. Anche per questo vaccino le reazioni gravi più frequenti corrispondono alla distribuzione di tutte le segnalazioni e si riferiscono prevalentemente a sintomi di tipo sistemico (febbre alta, mialgie ed artralgie diffuse, ecc...). Altri eventi vengono segnalati con frequenza uguale o inferiore a 2 segnalazioni.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino AstraZeneca** è relativa alla classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è rappresentata prevalentemente da febbre, brividi, astenia/stanchezza e dolore in sede di iniezione. Il 90% di queste segnalazioni sono classificate come non gravi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, rappresentati soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi. Anche in questo caso, il 90% dei casi è classificato come non grave. Seguono in ordine di frequenza eventi che rientrano fra le Patologie del sistema nervoso, soprattutto mal di testa, classificati come non gravi nel 90% dei casi e fra le Patologie Gastrointestinali, prevalentemente nausea e vomito classificate come non gravi nell'85% dei casi.

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



La maggior parte delle 79 segnalazioni di eventi avversi gravi per questo vaccino si riferisce a febbre alta con eventuali altri sintomi sistemici associati. Altri termini preferiti riportati con frequenza inferiore alle 10 segnalazioni sono: tremore, vertigine, sudorazione eccessiva, sonnolenza, difficoltà di respirazione, dolore generalizzato.

Casi con esito fatale dopo vaccinazione Covid-19

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza delle regioni Lombardia e Toscana.

Al 26 febbraio 2021 sono state inserite 40 segnalazioni con esito “decesso” per un tasso di segnalazione di circa 0,97 su 100.000 dosi somministrate.

Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete indicano l’assenza di responsabilità del vaccino anche perché si tratta di persone che presentavano patologie pregresse e che assumevano più farmaci contestualmente.

Su 40 segnalazioni, 29 schede presentano una valutazione del nesso di causalità al momento della stesura di questo documento: il nesso di causalità è considerato non correlabile nel 66% dei casi, indeterminato nel 27% dei casi e inclassificabile per mancanza di informazioni necessarie all’esecuzione dell’algoritmo nel 7% dei casi.

Il 60% dei casi riguarda donne e il 32,5% uomini (il sesso non è riportato nel 7,5% dei casi), in linea con l’andamento generale per sesso delle reazioni avverse segnalate. L’età media dei casi ad esito fatale si discosta notevolmente da quella delle altre reazioni avverse e si attesta su 86 anni (range 41-104). Il tempo di insorgenza del decesso dalla somministrazione del vaccino varia da due ore fino ad un massimo di 21 giorni, con una mediana di 2 giorni. Il decesso si è verificato dopo la 1^a dose in 25 casi e dopo la 2^a dose in 14 casi (in 1 caso la dose non è riportata). Non ci sono casi di decesso a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti. Molto spesso il decesso è legato a cause cardiovascolari in pazienti che avevano patologie cardiovascolari di base.

Anche in altri Paesi sono stati segnalati e condotti approfondimenti su casi fatali dopo l’implementazione dei programmi di vaccinazione contro il virus CoVID-19: molti di essi sono persone anziane con più di 75 anni.

Nel rapporto statunitense pubblicato dal CDC, sono stati segnalati 113 decessi su 13.794.904 dosi somministrate di cui 78 (65%) tra pazienti istituzionalizzati. Le informazioni reperibili dai certificati di morte, rapporti di autopsia, cartelle cliniche e descrizioni cliniche non suggeriscono alcuna relazione causale tra la vaccinazione COVID-19 e la morte⁴.

Come viene valutato il nesso di causalità?

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa valuta la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili.

Nell’ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) che si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto della relazione temporale fra vaccinazione ed evento, della presenza di prove a favore o di possibili spiegazioni alternative dell’associazione, di evidenze di letteratura e farmacovigilanza e della plausibilità biologica.

La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contenenti informazioni adeguate può produrre 3 possibili interpretazioni:

- correlabile, per cui l’associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- non correlabile, per la presenza di altri fattori che possono giustificare l’evento;
- indeterminata, in base alla quale l’associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti a effettuare la valutazione, in questa fase di transizione vengono categorizzate come non classificabili.

(per approfondimento:

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

⁴ Gee J et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. MMWR. Morbidity and mortality weekly report.

L'approfondimento dell'Agenzia svizzera, Swissmedic, ha evidenziato che i 6 decessi segnalati si sono verificati in pazienti con patologie preesistenti di età compresa tra 85 e 92 anni e sono da ricondurre a malattie come infezioni, eventi cardiovascolari o patologie dei polmoni e delle vie respiratorie, frequenti in questa fascia di età. Nonostante la coincidenza temporale con la vaccinazione, in nessuno dei casi vi è una prova concreta che la vaccinazione sia stata la causa del decesso⁵.

Le segnalazioni di decesso nelle case di cura raccolte dall'Agenzia norvegese per i medicinali hanno interessato prevalentemente pazienti molto fragili o malati terminali e sono state oggetto di approfondimento da parte del Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali. La revisione non ha rivelato alcun problema di sicurezza e i decessi erano attribuibili a malattie preesistenti in persone con patologie gravi e/o sottoposte a cure palliative⁶.

Ulteriori valutazioni dei casi di segnalazione con esito fatale sono state effettuate anche dalle agenzie regolatorie di altri Paesi europei (per es. Belgio, Danimarca e Germania) e, ad oggi, non è stata stabilita alcuna relazione causale con i vaccini COVID-19^{7, 8, 9}.

⁵ <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/coronavirus-covid-19/verdachtsmeldungen-covid-19-update.html>

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021_en.pdf

⁷ https://www.fagg.be/nl/news/coronavirus_wekelijks_overzicht_bijwerkingen_covid_19_vaccins_van_4_februari_2021

⁸ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/Indberettede%20bivirkninger%20ved%20COVID-19%20vacciner/#total>

⁹ https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-bis-26-02-21.pdf?__blob=publicationFile&v=6

Anafilassi

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni Veneto e Lombardia.

L'anafilassi da vaccino è un evento avverso grave, potenzialmente pericoloso per la vita e raro, che si presenta in media con la frequenza di circa 1 caso per milione, con sintomi che compaiono rapidamente a carico delle vie respiratorie o dell'apparato cardio-circolatorio, molto spesso associate a sintomi a carico della cute e delle mucose^{10, 11, 12, 13}. Per una corretta valutazione di questi casi segnalati ai sistemi di farmacovigilanza, si utilizza una precisa definizione formulata dal Brighton Collaboration Group che combina fra loro criteri clinici maggiori e minori riferiti agli organi coinvolti e se disponibili, ai valori di un enzima noto come triptasi nel sangue durante la fase più acuta della reazione¹⁴. L'intervallo temporale più adeguato a correlare l'anafilassi ad uno specifico fattore scatenante è di solito di 1 ora, mentre per i vaccini la finestra temporale è di circa 4 ore, secondo le linee guida e raccomandazioni internazionali^{15, 16}.

Con l'introduzione dei nuovi vaccini contro il Covid-19, come atteso, sono emersi alcuni casi di anafilassi post-vaccini, rapidamente valutati allo scopo di verificare la reale frequenza con cui si presentano, comprenderne i meccanismi e di identificare possibili cause e fattori di rischio. Attualmente, in base ai dati statunitensi pubblicati, il tasso di segnalazione per i vaccini a mRNA è risultato di 4,7 casi di anafilassi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Pfizer e 2,5 casi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Moderna, la maggior parte dei quali si sono verificati dopo la 1^a dose, entro 30 minuti dalla somministrazione, quasi totalmente nel sesso femminile e nella maggior parte dei casi, in persone con storia di allergie o reazioni allergiche ad altre sostanze o precedenti di anafilassi¹⁷. Il principale imputato è stato il polietilenglicole (PEG), denominato anche macrogol, una delle componenti presenti nei lipidi che avvolgono l'mRNA e che è presente anche in altri farmaci e prodotti non farmaceutici di comune utilizzo quotidiano. In base ai dati disponibili, le reazioni di ipersensibilità al PEG sono rare e di difficile approfondimento perché non sono disponibili test standardizzati per la diagnosi. Per il momento, quindi, la valutazione del rischio vaccinale nelle persone con sospetta allergia al PEG si deve basare essenzialmente sulla storia clinica^{18, 19}.

L'anamnesi pre-vaccinale è prevista dal Piano vaccinale per ogni persona da vaccinare e ha lo scopo di rilevare la presenza di eventuali controindicazioni o precauzioni alla vaccinazione. Inoltre, tutte le persone vaccinate devono restare in osservazione per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione, ma in presenza di fattori di rischio per reazioni allergiche gravi devono essere

¹⁰ McNeil MM et al. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141 (2):463-472.

¹¹ Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_2.pdf

¹² Castells M C et al. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med* 2021; 384: 643-9.

¹³ Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69 (8):1026-45.

¹⁴ Rüggeberg JU et al, Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007 Aug 1;25(31):5675-84.

¹⁵ Nilsson L et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28 (7): 628-640.

¹⁶ Kelso JM et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.

¹⁷ Shimabukuro TT et al. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.1967.

¹⁸ Turner PJ et al. WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (2): 100517.

¹⁹ Sellaturay P et al. Polyethylene Glycole-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol* 2021; 9 (2): P670 – 675.

osservate per un tempo maggiore (60 minuti), come riportato nella Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni. In linea con la stessa guida, le persone affette da allergia grave con asma bronchiale persistente grave devono essere vaccinate in ambiente protetto, ovvero con la supervisione di personale medico che sappia intervenire con assistenza cardio-polmonare avanzata.

Analisi dei dati

Nel periodo considerato sono state inserite 28 segnalazioni di casi contenenti termini preferiti chiaramente riferibili a shock/reazione anafilattico/anafilattoide, di cui 3 casi duplicati inseriti sia dal medico vaccinatore che dall'azienda.

Le 25 segnalazioni considerate sono tutte relative al vaccino Comirnaty e sono state approfondite rispetto alla definizione di caso della Brighton Collaboration. Sedici casi sono compatibili con una diagnosi di reazione anafilattica di livello compreso da 1 a 3 (anafilassi con certezza diagnostica decrescente). In 4 casi, le informazioni non sono sufficienti a classificarli adeguatamente (livello 4) e 4 casi non possono essere confermati come anafilassi (livello 5). Un ultimo caso è stato escluso perché i sintomi sono comparsi ad una distanza di tempo incompatibile con la vaccinazione e a seguito di un'altra causa scatenante.

Le caratteristiche dei 16 casi di anafilassi confermata (primi 3 livelli della definizione di caso del Brighton Collaboration Group) sono riassunti nella tabella 4.

Tabella 4 - Caratteristiche delle segnalazioni di anafilassi dopo vaccino a mRNA della Pfizer inviate al sistema di FV nel periodo 27/12/2020 – 26/2/2021

CARATTERISTICHE	N. (%) di segnalazioni (Totale 16)
Età, mediana (range)	46 ANNI (37 – 58)
Sesso femminile (%)	81 % (13 su 16)
Ipotensione	38 % (6 su 16)
Adrenalina SOMMINISTRATA	31 % (5 su 16)
Inizio dei sintomi, min.< 15	50 % (8 su 16)
Entro 60 minuti	63 % (10 su 16)
Intervallo in minuti non precisato*	37 % (7 su 16)
Allergie o reazioni allergiche ad alimenti, inalanti o insetti	19 % (3 su 16)
Allergie o reazioni allergiche a farmaci o altri vaccini	13 % (2 su 16)
Precedenti anafilassi	6 % (1 su 16)
Prima dose	81 % (13 su 16)
Tasso per un milione di prime dosi	5,5
Seconda dose	19 % (3 su 16)
Tasso per un milione di seconde dosi	2,2
Classificazione Anafilassi (secondo Brighton Collaboration)	
Livello 1	37,5 % (6 su 16)
Livello 2	25 % (4 su 16)
Livello 3	37,5 % (6 su 16)
Tasso di segnalazione (casi per un milione di dosi)	4,3

Il tasso di segnalazione è di 4,3 casi ogni milione di dosi con una maggiore frequenza nel sesso femminile, sostanzialmente in linea con i dati riportati in letteratura. Al momento della segnalazione, l'esito riportato è stato risoluzione completa o miglioramento nell'85% dei casi. In

base a quanto riportato nella descrizione dell'evento, tutti i casi sono stati rapidamente assistiti e trattati presso il centro vaccinale dove è avvenuta la vaccinazione o prontamente riferiti ad un servizio di pronto soccorso. Il ruolo della storia clinica di allergie o con pregresse reazioni allergiche come fattore di rischio necessita di ulteriori valutazioni.

Ulteriori approfondimenti sui casi di anafilassi sono attualmente in corso sia a livello nazionale che a livello europeo da parte del Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC). Al momento non sono state inserite segnalazioni di anafilassi/shock anafilattico ai vaccini Moderna e AstraZeneca, verosimilmente in relazione al limitato numero di dosi somministrate.

Fallimento vaccinale

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza delle regioni Campania e Lombardia e del Dipartimento di Prevenzione della regione Lombardia.

Non è sufficiente che un soggetto vaccinato per COVID-19 sia risultato positivo a un tampone o presenti sintomi della malattia per affermare che il vaccino non ha funzionato. Ogni singolo caso deve essere valutato in base alle caratteristiche del virus (periodo di incubazione), al tipo di vaccino e della risposta immunitaria (tempo che il vaccino impiega per determinare una risposta immunitaria protettiva) e alle modalità della vaccinazione (corretta somministrazione del vaccino). In termini generali, si parla di fallimento vaccinale quando una vaccinazione completa e appropriata non comporta una risposta immunitaria adeguata (*fallimento vaccinale immunologico*) o non protegge dalla malattia che intende prevenire (*fallimento vaccinale clinico*), tenendo presente le caratteristiche biologiche dell'agente infettivo da cui ci si intende proteggere, le modalità di somministrazione e il meccanismo d'azione del vaccino²⁰. Al momento, non ci sono ancora sufficienti informazioni per definire il fallimento vaccinale immunologico, perché non sono ancora chiari quali siano i marcatori immunologici di protezione. È invece possibile definire il fallimento vaccinale clinico che assume particolare rilevanza alla luce dell'indicazioni dei vaccini e degli obiettivi della campagna vaccinale. I vaccini COVID-19 attualmente autorizzati, infatti, sono tutti indicati *per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2*.

In assenza di una definizione di caso condivisa a livello globale, possiamo parlare di **fallimento vaccinale clinicamente confermato** quando la malattia COVID-19 si verifica a seguito delle seguenti 4 condizioni:

Condizione 1 – immunizzazione corretta e appropriata secondo quanto riportato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto e nelle indicazioni del Piano Nazionale di vaccinazione.

Condizione 2 – adeguata distanza dalla somministrazione della seconda dose, tenendo conto del tempo di incubazione di SARS-CoV-2.

Condizione 3 – diagnosi di laboratorio: il test molecolare con RT-PCR mediante tampone nasofaringeo deve essere risultato positivo (altre tipologie di test non sono al momento sufficientemente attendibili).

Condizione 4 – definizione clinica di malattia: devono essere presenti sintomi sistemici o respiratori compatibili con una diagnosi di COVID-19.

Quando le condizioni 3 e 4 non sono pienamente soddisfatte, si parla di FALLIMENTO VACCINALE CLINICO SOSPETTO.

È importante chiarire che queste definizioni possono cambiare nel tempo in relazione a nuove informazioni che si rendano disponibili.

²⁰ Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance - Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance" (https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf)

Analisi dei casi di sospetto fallimento vaccinale inseriti in Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Al 26/02/2021, risultano inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 49 segnalazioni riferibili a una possibile mancanza di efficacia della vaccinazione, tutte successive alla somministrazione di due dosi del vaccino Comirnaty. In 29 di queste segnalazioni, non era soddisfatta la condizione 2, ovvero il risultato del tampone o la comparsa dei sintomi sono stati osservati subito dopo la somministrazione della 2^a dose. Questi casi sono stati esclusi perché l'infezione si è verificata verosimilmente prima della somministrazione della 2^a dose o prima che fosse trascorso il tempo necessario ad una risposta immunitaria adeguata.

Complessivamente, 6 segnalazioni soddisfano i 4 criteri per la definizione di fallimento vaccinale clinicamente confermato con un tasso di segnalazione di 0.43 casi ogni 100.000 dosi somministrate, relative ai soli soggetti che hanno completato il ciclo vaccinale.

Altre 14 segnalazioni sono compatibili con una definizione di fallimento vaccinale clinicamente sospetto, di cui 3 con tampone molecolare non positivo (manca la diagnosi di laboratorio di COVID-19) e 11 senza sintomi compatibili con la malattia COVID-19 (manca la diagnosi clinica di malattia).

Questi dati si riferiscono ai casi di fallimento vaccinale segnalati nel contesto della Rete Nazionale di Farmacovigilanza e non sono rappresentativi della reale efficacia sul campo dei vaccini, che necessita di essere approfondita con studi dedicati, attualmente in corso in vari paesi. Ulteriori approfondimenti su questa tipologia di segnalazioni vengono effettuati nell'ambito delle procedure di sorveglianza post-marketing previste dalla normativa a livello europeo e per mezzo di studi di efficacia sul campo.