

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

4

27/12/2020 - 26/04/2021



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, il Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19, i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Dipartimenti di Prevenzione di Lombardia e Toscana



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

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

HIGHLIGHTS



Al 26 aprile 2021 sono state inserite 309 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata

Le segnalazioni riguardano soprattutto il vaccino Pfizer/BioNTech Comirnaty (75%), che è stato il più utilizzato (70,9% delle dosi somministrate), e solo in minor misura il vaccino Vaxzevria (ex-COVID-19 Vaccine AstraZeneca; 22%) e il vaccino Moderna (3%)



L'andamento delle segnalazioni e i relativi tassi sono sostanzialmente in calo rispetto al precedente Rapporto, evidenziando così un effetto plateau, attribuibile verosimilmente alle maggiori conoscenze sul vaccino e alla diversa popolazione target della campagna vaccinale, oltre che a un ritardo di inserimento delle segnalazioni.

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



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

La valutazione dei casi italiani di trombosi venosa intracranica e atipica in soggetti vaccinati con Vaxzevria è in linea con le conclusioni della procedura di segnale europea



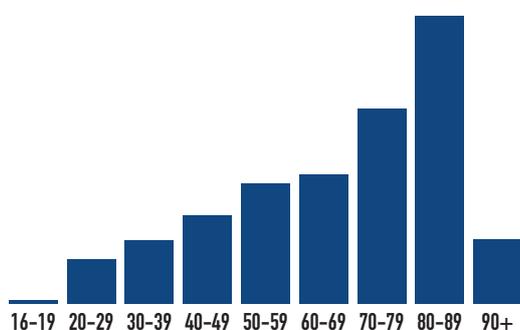
I dati elaborati e descritti in questi report devono essere considerati come descrittivi di un processo dinamico in continua evoluzione.

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

18.148.394

Comirnaty 70,9%
Vaccino Moderna 7%
Vaxzevria 22%
Vaccino Janssen 0,1%



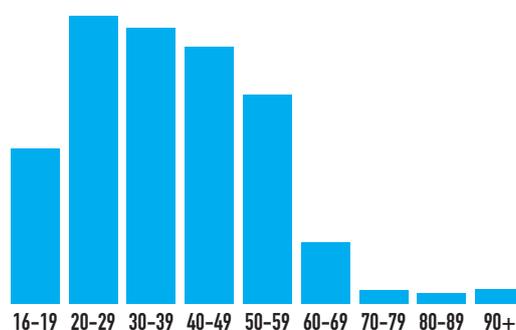
SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

56.110

Comirnaty 75%
Vaccino Moderna 3%
Vaxzevria 22%



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ



VACCINAZIONI

RISCHI

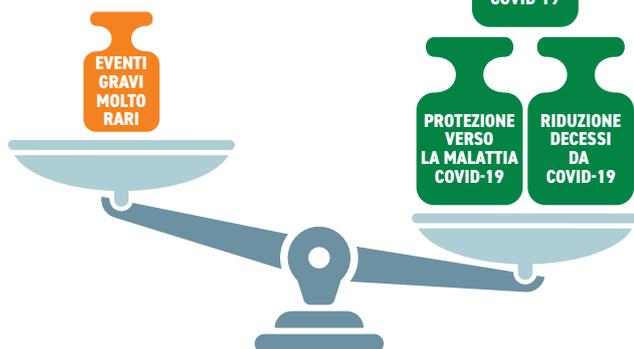
EVENTI GRAVI MOLTO RARI

BENEFICI

RIDUZIONE RICOVERI DA COVID-19

PROTEZIONE VERSO LA MALATTIA COVID-19

RIDUZIONE DECESSI DA COVID-19



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI

GRAVI
8,6%

NON GRAVI
91,2%

LO 0,2% DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NON È DEFINITO

ANALISI DEI DATI

DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/04/2021

Nel periodo considerato, sono stati autorizzati e utilizzati sul territorio nazionale **4 vaccini per COVID-19**, due basati sulla tecnologia dell'RNA messaggero (mRNA) e due 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 di AstraZeneca, ora denominato Vaxzevria (autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021)
- il vaccino a vettore virale denominato COVID-19 Vaccino Janssen (autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021).

Al 26/04/2021, risultano somministrate un totale di **18.148.394 dosi di vaccino**, di cui Comirnaty per il 70,9%, Vaxzevria per il 22%, COVID-19 Vaccino Moderna per il 7% e COVID-19 Vaccino Janssen per lo 0,1%². Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nella RNF alla stessa data è di **56.110 schede**, con un **tasso di segnalazione di 309 ogni 100.000 dosi somministrate**.

La maggior parte di queste segnalazioni sono relative al vaccino Comirnaty (75%), seguito dal vaccino Vaxzevria (22%). Le segnalazioni relative al vaccino Moderna rappresentano il 3% del totale. Al 26/04/2021, non sono presenti segnalazioni relative al vaccino COVID-19 Vaccino Janssen.

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, indipendentemente dal numero di dose, sono riportati in tabella 1.

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

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/04/2021	Dosi somministrate al 26/04/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	42.171	12.872.320	328
Moderna	1.649	1.276.863	129
Principio attivo mRNA (brand non specificato)	14	-	-
Vaxzevria	12.276	3.977.851	309
Janssen	-	21.360	-
Totale	56.110	18.148.394	309

² 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 29/04/2021

L'andamento nel tempo del numero di segnalazioni per tutti i vaccini rispetto al numero di dosi somministrate nel periodo in esame è riportato nella figura 1a. Segnalazioni e somministrazioni suddivise per 1^a o 2^a dose, sono mostrate in figura 1b.

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

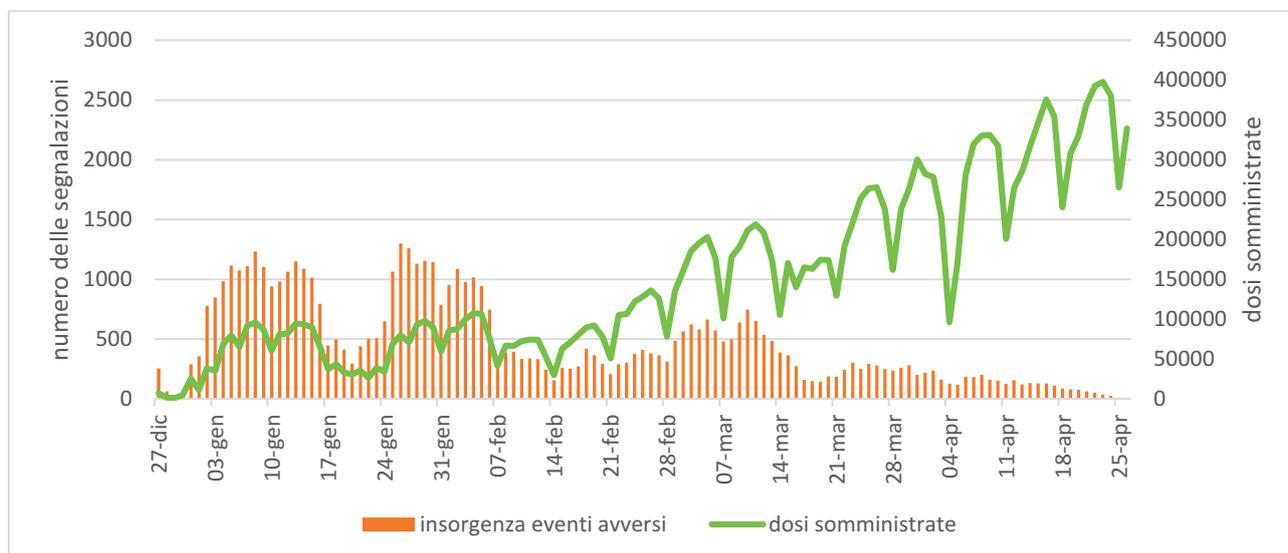
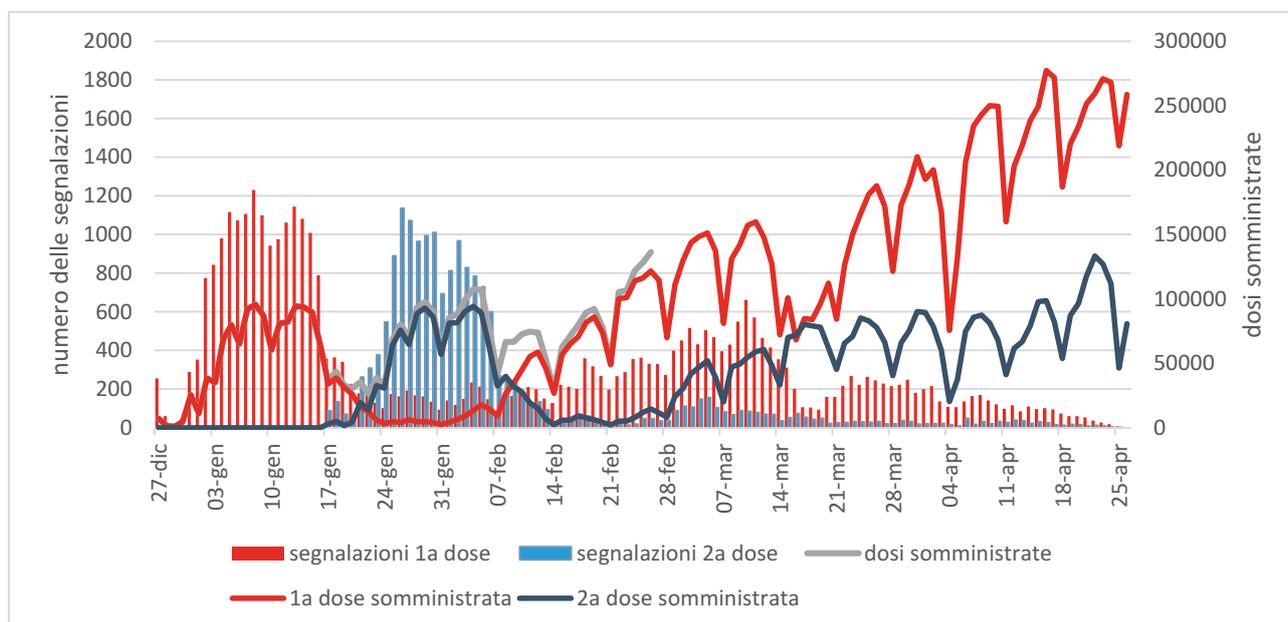


Figura 1b - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1^a o alla 2^a dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate



Nei primi 2 mesi circa della campagna, l'andamento delle segnalazioni è proporzionale a quello delle dosi somministrate. Successivamente, l'aumento del numero di somministrazioni non si associa ad un concomitante incremento delle segnalazioni. Questo effetto "plateau" può essere in parte attribuito ad un ritardo di inserimento delle segnalazioni rispetto alla data di insorgenza dell'evento avverso e/o dalla somministrazione del vaccino (per esempio, eventi segnalati in occasione del richiamo), in parte alla riduzione nel numero di segnalazioni di eventi avversi noti e frequenti, a

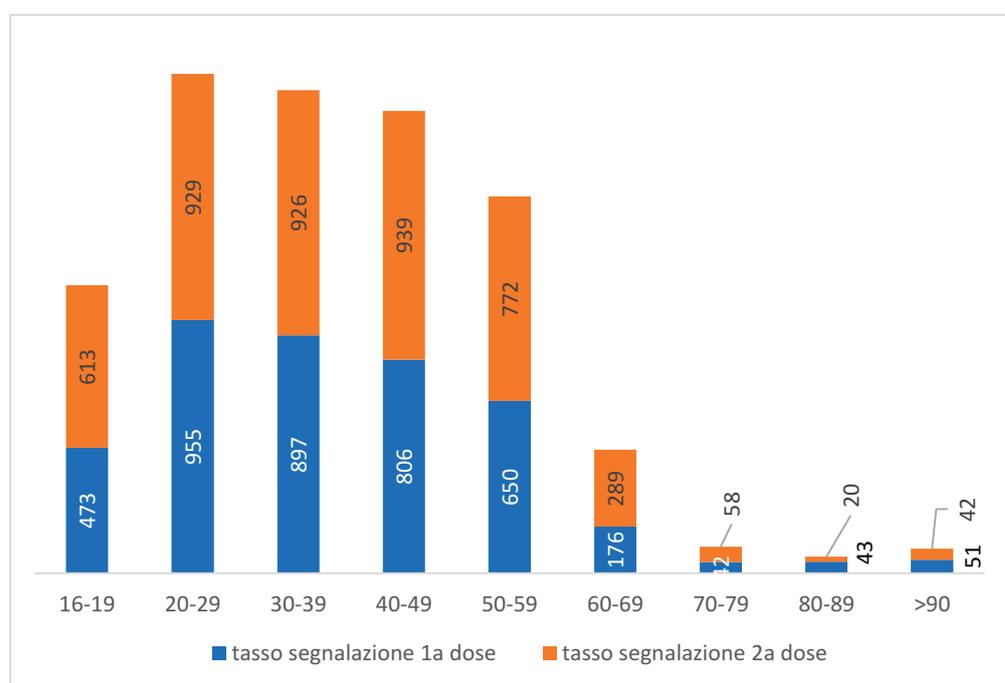
seguito delle maggiori conoscenze sulla sicurezza dei vaccini. Inoltre, la popolazione dei vaccinati, inizialmente composta prevalentemente da operatori sanitari, più orientati alla segnalazione di eventi avversi, è ora maggiormente rappresentata da cittadini che più raramente effettuano segnalazioni con le diverse modalità disponibili³.

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 età, sesso e tipologia di segnalatore

L'età media delle persone è 47 anni (range di età 0,1-104 anni, età mediana di 47 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella figura 2.

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



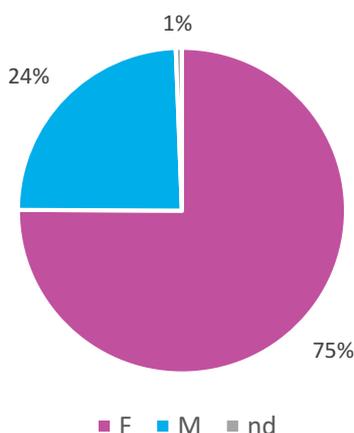
Come già osservato nei precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore e relativamente costante nelle fasce di età più giovani (fino a 60 anni), per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate, in linea con quanto riportato negli studi clinici pre-autorizzativi. Non si osservano differenze significative fra i tassi di segnalazione per singola classe di età in relazione al numero di dose.

Complessivamente, 8 segnalazioni sono relative a bambini allattati al seno la cui madre era stata vaccinata, con età variabile dai 20 giorni a 18 mesi. Oltre ai 6 casi già descritti nel precedente Rapporto, sono state inserite 1 segnalazione non grave di afte orali in un bambino di 9 mesi, ad 1 giorno dalla somministrazione della seconda dose di Comirnaty nella mamma e risoltosi completamente pochi giorni dopo, e 1 caso non grave di irritabilità e inappetenza in una bambina di 6 mesi, comparse un tempo imprecisato dopo la somministrazione della prima dose di Comirnaty e risoltosi completamente 3 giorni dopo l'esordio.

³ <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

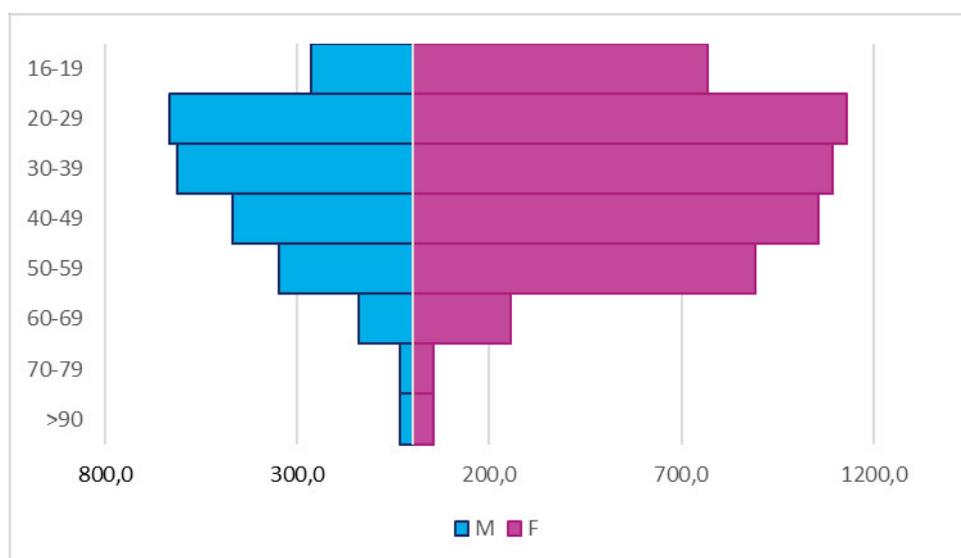
A fronte di una esposizione del 57% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 43% nel sesso maschile, il 75% delle segnalazioni riguarda le donne, con un tasso di segnalazione di 404/100.000 dosi somministrate, e il 24% gli uomini, con un tasso di segnalazione di 176/100.000 dosi somministrate, indipendentemente dalla dose e dal vaccino 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



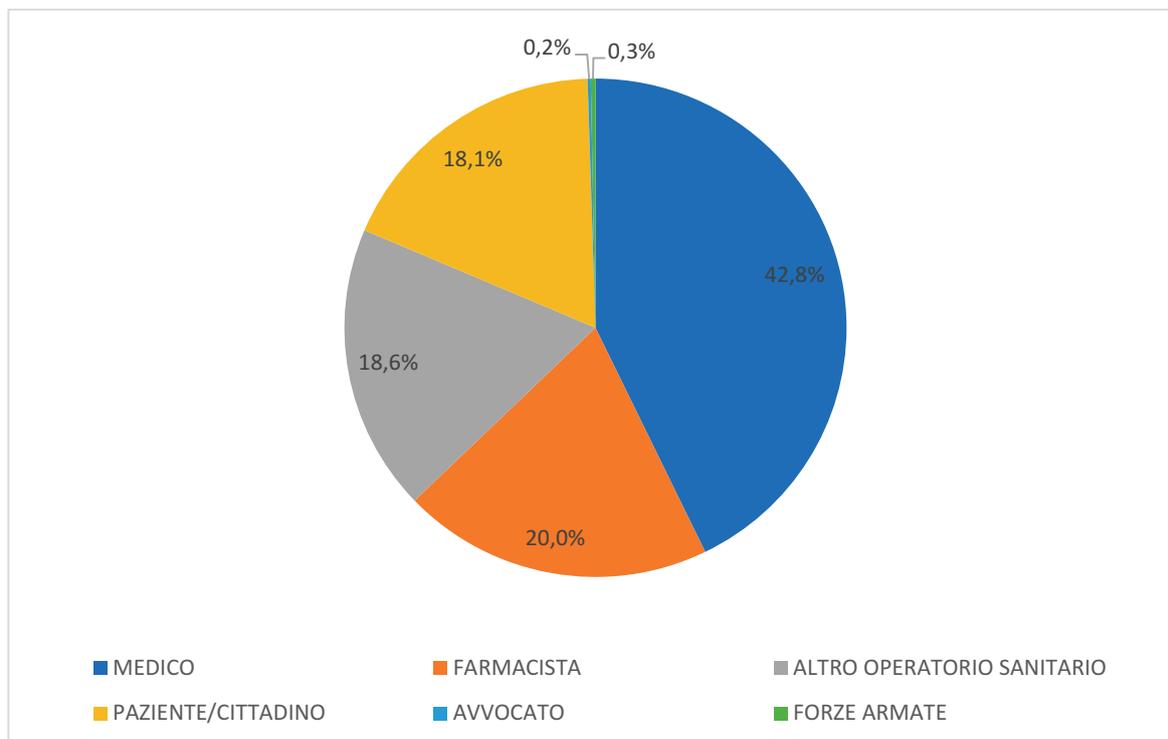
Questa differenza di genere è solo in minima parte attribuibile a una diversa esposizione ai vaccini e necessita di essere ulteriormente approfondita in relazione a eventuali fattori psico-sociali (maggiore predisposizione delle donne alla segnalazione) o biologici (diversa predisposizione alle reazioni avverse), già in parte osservati^{4,5}.

⁴ 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

⁵ Patricia Robin McCartney. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. JOGNN 2020. 49: 405–408.

Nella figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Si evidenzia che la maggior parte delle segnalazioni (81% circa) proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 18% da paziente/cittadino. Il 97% circa di queste segnalazioni sono 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	28.715	51,2%
1 giorno	18.888	33,7%
2-7 giorni	4.821	8,6%
>7 giorni	2.086	3,7%
Non definibile	1.600	2,9%
Totale	56.110	100%

Come riportato nei precedenti Rapporti, indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la reazione si è verificata nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo nella maggior parte dei casi (85% circa) e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

Distribuzione per gravità ed esito

Il 91% delle segnalazioni inserite al 26/04/2021 sono riferite ad eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 282/100.000 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.

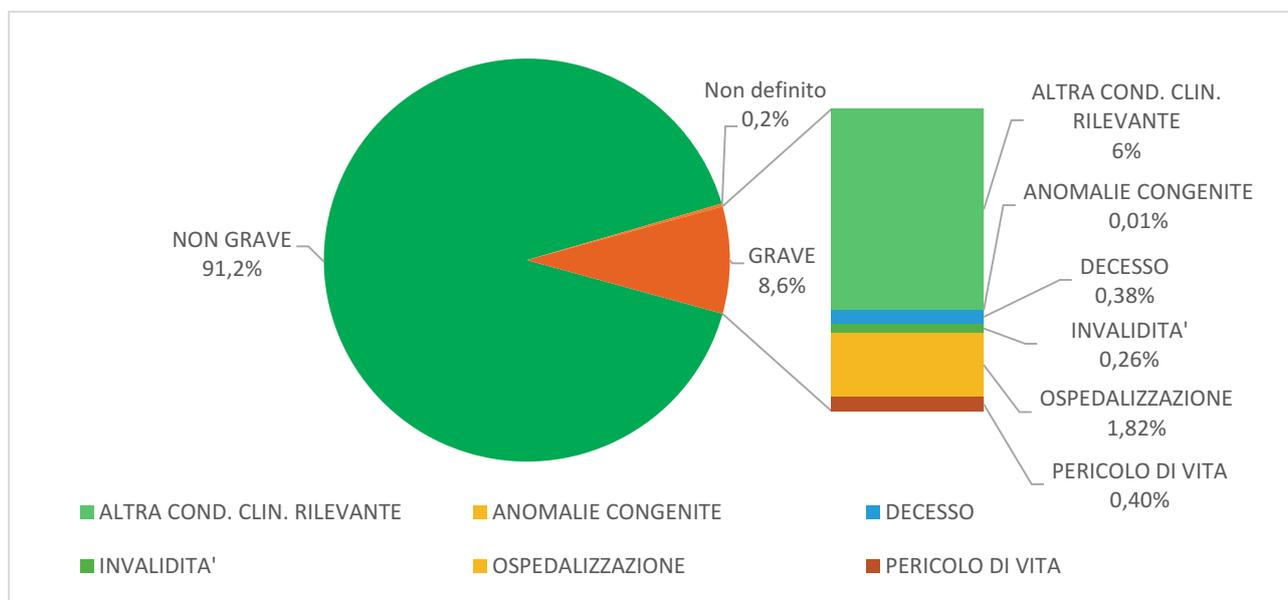
Le segnalazioni gravi corrispondono all'8,6% del totale, con un tasso di 27 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (1^a o 2^a dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I tassi di segnalazione degli eventi gravi dei singoli vaccini sono 24 (Comirnaty), 18 (Moderna) e 39 (Vaxzevria) ogni 100.000 dosi somministrate. 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).

Quando una segnalazione è considerata grave?

In ambito regolatorio, la gravità delle segnalazioni viene definita sulla base di criteri standardizzati a livello internazionale che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento. Un evento è considerato sempre grave se comporta ospedalizzazione, ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (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.

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

Figura 6 - Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame (nello 0,2% delle segnalazioni il criterio di gravità non è indicato)



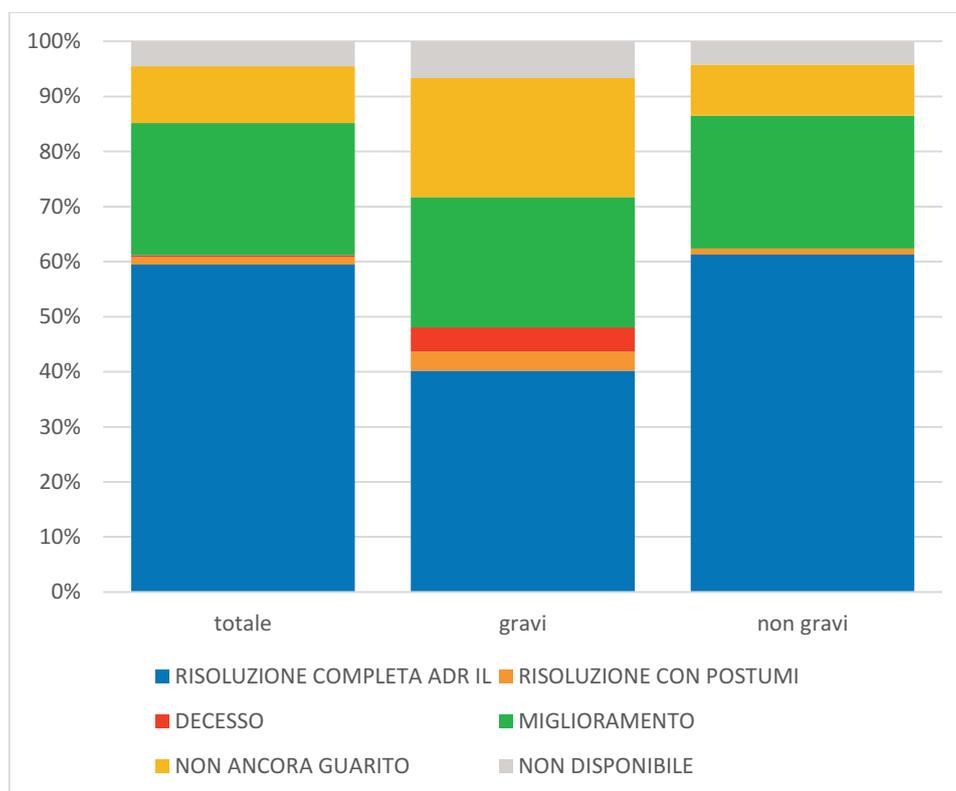
La maggior parte delle segnalazioni gravi sono classificate come “altra condizione clinicamente rilevante”, ovvero hanno allertato il soggetto e/o il segnalatore senza determinare un intervento specifico in ambiente ospedaliero.

La distribuzione per gravità ed esito delle segnalazioni è riportata nella figura 7.

L'85% delle segnalazioni si riferisce a eventi avversi non gravi con esito "risoluzione completa" (guarigione) o "miglioramento" già al momento della segnalazione. Il 63% delle segnalazioni gravi riportano come esito la "risoluzione completa" o il "miglioramento" dell'evento e il 22% risulta non ancora guarito. 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 discussi nel focus dedicato. La distribuzione per esito non presenta differenze significative fra i vaccini attualmente in uso.

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



La valutazione del ruolo causale dei vaccini nelle segnalazioni gravi, 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, è attualmente in corso a livello europeo.

Al 26/04/2021, il nesso di causalità secondo l'algoritmo del WHO è stato inserito nel 71% delle segnalazioni di eventi avversi gravi. Complessivamente, il 41% di tutte le segnalazioni gravi è correlabile alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 11/100.000 dosi, indipendentemente dal tipo di vaccino e dal numero di dose. La risoluzione completa o il miglioramento della reazione sono riportate nell'84% delle segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili. La maggior parte di queste segnalazioni sono categorizzate come "altra condizione clinicamente rilevante" (82% di tutte le gravi correlabili), con risoluzione completa o miglioramento al momento della segnalazione nell'84% dei casi e sono rappresentate prevalentemente da febbre o febbre alta associata a cefalea e/o dolori muscolari e articolari, nell'ambito di una sindrome simil-influenzale con sintomi di elevata intensità o durata. Raramente rientrano fra queste segnalazioni quadri di linfadenopatia dolorosa

o non, reazioni cutanee diffuse a tipo eritema e paralisi del facciale. Le segnalazioni gravi correlabili con ospedalizzazione o pericolo di vita (16% di tutte le gravi correlabili) riportano una risoluzione completa o un miglioramento dell'evento al momento della segnalazione nell'80% dei casi e riguardano prevalentemente casi di febbre alta con sintomi respiratori e casi di reazione allergica grave fino allo shock anafilattico. Nel restante 20% dei casi, l'esito al momento della segnalazione è prevalentemente riportato come "non ancora guarito" o "non disponibile" al momento della segnalazione.

Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, il numero dei vaccinati che hanno completato il ciclo vaccinale è rimasto sostanzialmente stabile per i vaccini a mRNA, con una percentuale di circa il 30% del totale delle dosi somministrate. Di contro, meno dell'1% dei pazienti che hanno effettuato la prima dose di Vaxzevria hanno completato il ciclo vaccinale. 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. Il tasso di segnalazione relativo alla 2^a dose di vaccino Vaxzevria è fortemente influenzato dal basso numero di dosi somministrate e quindi, al momento, non viene riportato in quanto non significativo.

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 e Moderna. La valutazione degli eventi avversi dopo 2^a dose di Comirnaty conferma un andamento delle sospette reazioni avverse segnalate in linea con quanto descritto per la 1^a dose, con febbre, cefalea e astenia segnalate frequentemente.

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	315	348	328
Vaccino Moderna	132	121	129
Vaxzevria	307	-	309

Distribuzione per tipologia di evento

Nei grafici 8, 9 e 10 sono riportati in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalate per i tre vaccini Comirnaty, Moderna e Vaxzevria (non ci sono al momento segnalazioni per il COVID-19 Vaccino Janssen), 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).

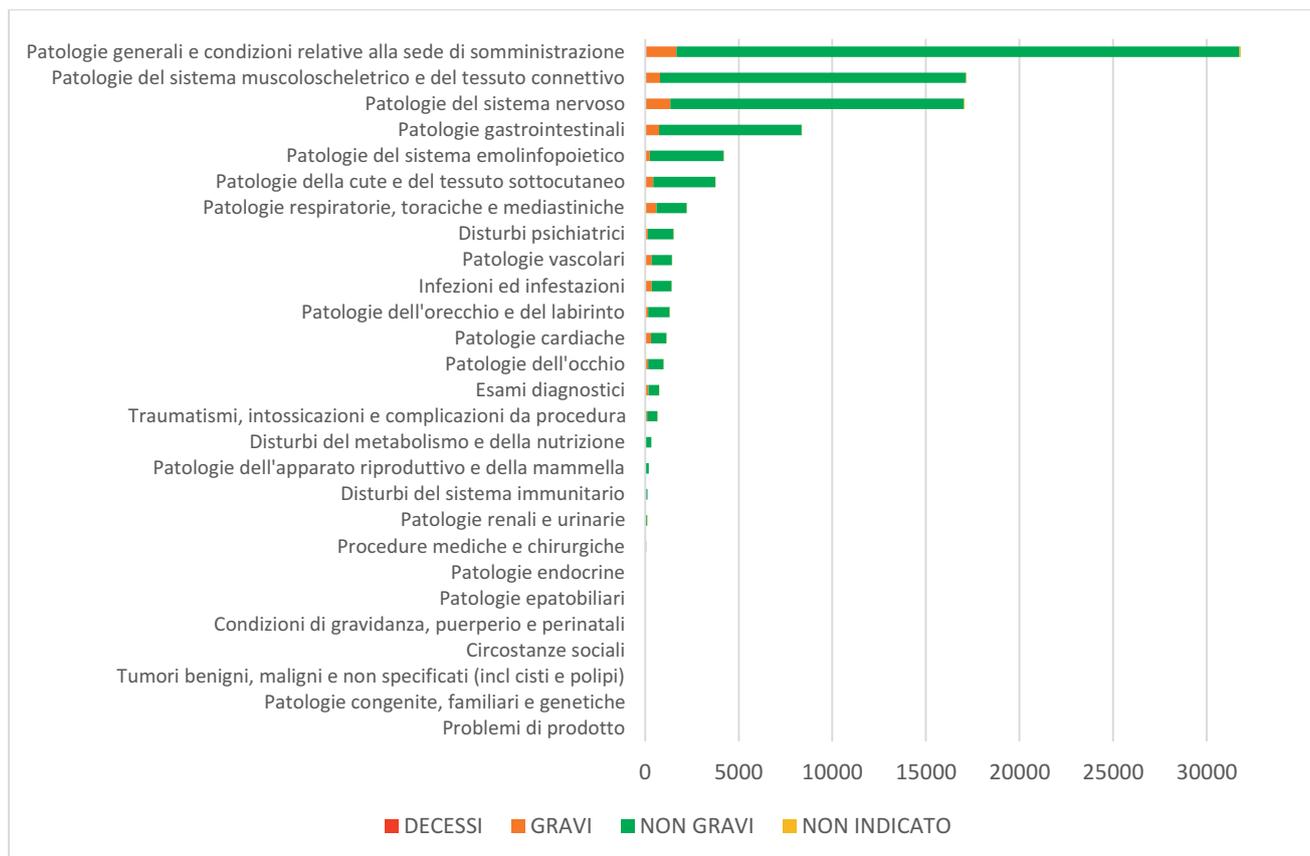
Come vengono classificati gli eventi avversi nelle segnalazioni?

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 di **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Comirnaty** sono relativi alla classe organo-sistemica delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (75%), soprattutto febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia e malessere generale (non gravi nel 94% dei casi), seguiti dalle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (41%), soprattutto mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico (non gravi nel 95% dei casi).

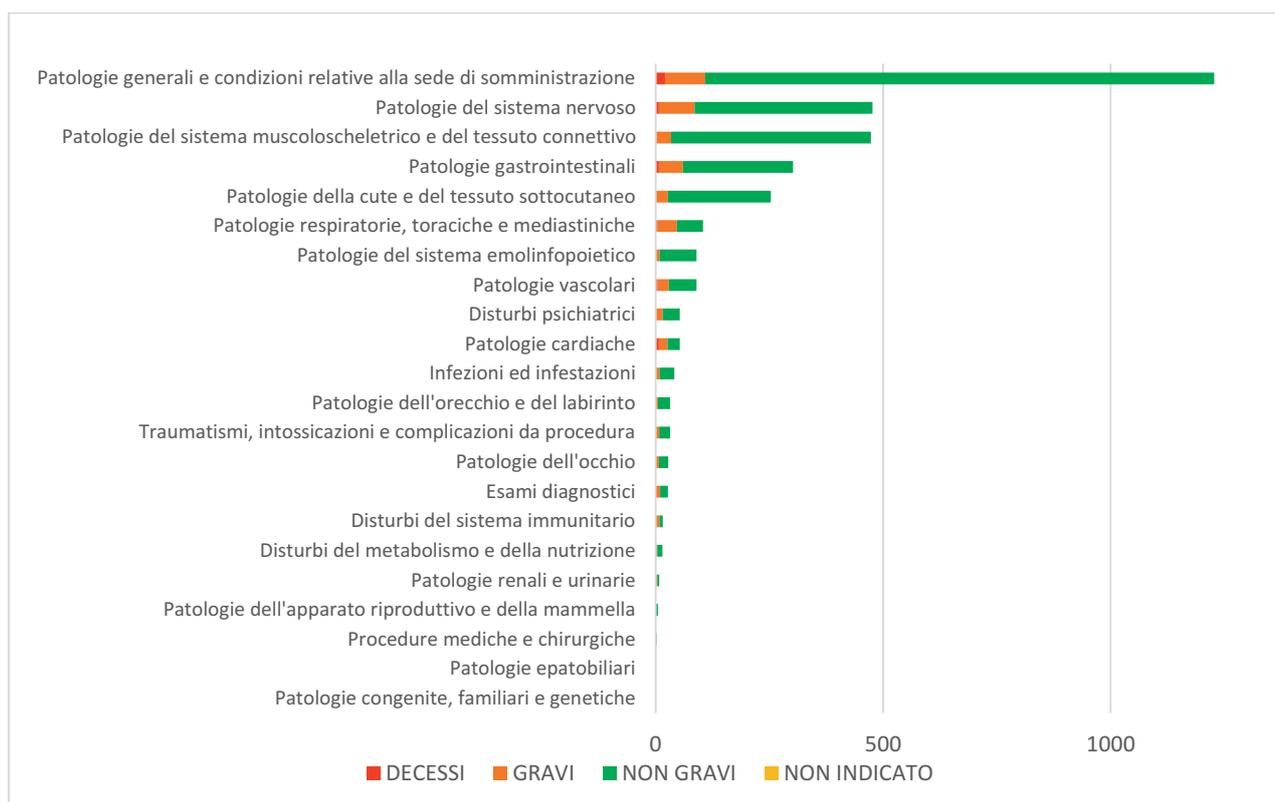
Figura 8 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Complessivamente, il 7% delle segnalazioni al vaccino Comirnaty sono state inserite come gravi. Indipendentemente dal numero di 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, invece, nausea, linfoadenopatia, parestesia, vomito, diarrea, vertigine e reazioni di tipo allergico e raramente, tachicardia, crisi ipertensiva o ipotensiva 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 (74%) ed è rappresentata prevalentemente da febbre, dolore in sede di iniezione e astenia/stanchezza, per il 92% dei casi classificati come non gravi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema nervoso (29%), soprattutto mal di testa, parestesie e capogiro, classificati come non gravi nel 79% dei casi.

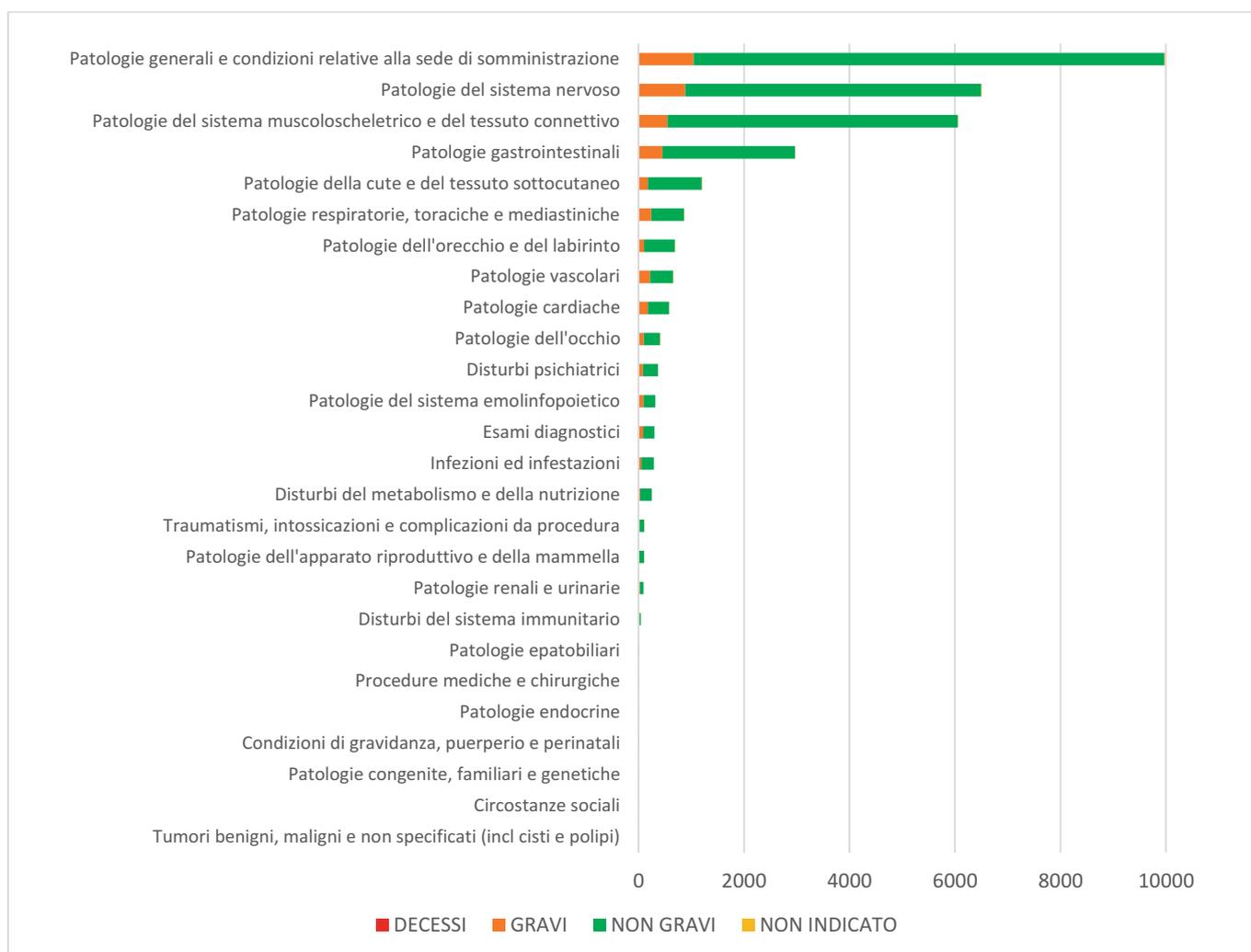
Figura 9 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Moderna in base alla classe sistemico-organica (SOC)



L'11% delle schede di segnalazione relative al vaccino Moderna riportano eventi avversi considerati gravi. Le reazioni gravi più frequenti corrispondono in parte alla distribuzione di tutte le segnalazioni e si riferiscono prevalentemente ai sintomi di tipo sistemico e a carico dell'apparato muscoloscheletrico (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 Vaxzevria** è relativa alla classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (81%) ed è rappresentata prevalentemente da febbre, brividi, dolore in sede di iniezione e astenia/stanchezza. L'89% di queste segnalazioni sono classificate come non gravi. Seguono in ordine di frequenza eventi che rientrano fra le Patologie del sistema nervoso (53%), soprattutto mal di testa, parestesie e capogiro, classificati come non gravi nell'83% dei casi, e fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (49%), rappresentati soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi, classificati come non gravi nel 90% dei casi.

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



Il 12,4% delle segnalazioni di eventi avversi per questo vaccino è riportato come grave e si riferisce prevalentemente a cefalea intensa e febbre alta con eventuali altri sintomi sistemici associati, soprattutto artralgie e mialgie. Altri termini preferiti riportati con frequenza inferiore sono: tremore, vertigine, sincope, sonnolenza e dolore generalizzato.

Relativamente alle reazioni anafilattiche il numero di segnalazioni nel periodo è stato limitato, pertanto, non ci sono informazioni aggiuntive meritevoli di un focus dedicato in questa edizione del Rapporto.

Casi con esito fatale dopo vaccinazione Covid-19

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

In Italia, al 26 aprile 2021, sono state inserite 223 segnalazioni con esito “decesso”, con un tasso di segnalazione dei casi con esito fatale di 1,23/100.000 dosi per tutti i vaccini. Il 55,6% dei casi riguarda donne, il 43,4% uomini mentre lo 0,89% (2 schede) non riporta questo dato. L'età media è di 79,1±15,9 anni (range 26-104 anni). Il numero di casi e i relativi tassi di segnalazione per singola tipologia di vaccino è riportato nella tabella 4 ed è in linea con quanto emerso nei precedenti Rapporti.

Tabella 4 - Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per tipologia di vaccino

Vaccino	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	150	1,17
Moderna	39	3,05
Vaxzevria	34	0,85
Totale	223	1,23

Il differente tasso di segnalazione di eventi con esito fatale è in larga parte dipendente dalla diversa popolazione target dei singoli vaccini e dalla diversa esposizione. Ai fini di una corretta interpretazione di questi dati è quindi importante tenere in considerazione che:

- 1) il vaccino Comirnaty è il vaccino più somministrato, in una popolazione più eterogenea per età rispetto al vaccino Moderna, e, pertanto, ha il peso maggiore nel calcolo del tasso di segnalazioni di decesso dell'intera popolazione dei vaccinati;
- 2) il vaccino Moderna è stato somministrato soprattutto a pazienti più anziani o molto fragili, con conseguente maggiore probabilità di eventi fatali coincidenti;
- 3) il vaccino Vaxzevria è stato usato, nel periodo in esame, mediamente in una popolazione più giovane e meno fragile, con conseguente tasso di segnalazione di decessi più basso.

I tassi di segnalazione osservati in Italia sono in linea con quelli riportati a livello internazionale, soprattutto dall'Agenzia regolatoria del Regno Unito (MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), che ha ampiamente utilizzato e monitorato tre dei quattro vaccini attualmente somministrati sul nostro territorio. In base ai dati aggiornati al 29/04/2021, infatti, il tasso di segnalazione di eventi ad esito fatale nel Regno Unito, indipendentemente dal nesso di causalità, corrisponde a 1,9/100.000 dosi somministrate per il vaccino Pfizer/BioNTech (347 segnalazioni per 18 milioni di dosi somministrate), 3,1/100.000 per il vaccino AstraZeneca (685 segnalazioni per 26,4 milioni di dosi), 2/100.000 per il vaccino Moderna (2 per 0,1 milioni di dosi)⁶.

Per quanto riguarda i casi italiani, l'evento fatale è stato segnalato dopo la prima dose in 141 casi e dopo la seconda dose in 59 casi (il dato è mancante in 23 segnalazioni), con un tempo intercorrente tra la somministrazione del vaccino e la data segnalata del decesso che varia da due ore fino ad un

⁶ <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#analysis-of-data>

massimo di 28 giorni. Non sono descritti decessi a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti, mentre è frequente la segnalazione di eventi correlati a patologie pregresse o fattori di rischio specifici per l'evento fatale considerato.

Su 223 casi segnalati totali, infatti, 191 segnalazioni sono relative a pazienti fragili con una o più patologie intercorrenti o pregresse e in politerapia, soprattutto malattie cardiovascolari, malattie metaboliche, patologie oncologiche, malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer), malattie respiratorie, patologie renali o epatiche gravi e malattie del sistema emolinfopoietico.

Il 58,7% delle schede (131 su 223) presentano una valutazione del nesso di causalità mediante algoritmo WHO al momento dell'estrazione delle schede dal database di farmacovigilanza. In base all'esito di tale valutazione, il 56% dei casi è risultato non correlabile, il 39% indeterminato e il 3% inclassificabile per mancanza di informazioni necessarie all'applicazione dell'algoritmo.

Le segnalazioni risultate correlabili sono 3 (2%), di cui un caso già descritto nel precedente Rapporto e due nuovi casi che si riferiscono a un uomo di 46 anni e a una donna di 32 anni, deceduti 12 giorni dopo la somministrazione della 1a dose di vaccino Vaxzevria per eventi di tipo trombotico e concomitante piastrinopenia, approfonditi nel focus dedicato.

È stata condotta una valutazione preliminare di tipo epidemiologico per verificare se i casi ad esito fatale osservati dopo vaccinazione fossero differenti dal numero atteso di decessi in base ai dati ISTAT 2019. Tale analisi ha confermato che il numero di eventi osservati è significativamente inferiore all'atteso, considerando sia la fascia d'età che il tempo intercorso tra la vaccinazione e il decesso. Rispetto a tale valutazione, si ricorda che: (a) i database di farmacovigilanza non sono registri ma una raccolta di tutte le segnalazioni spontanee in cui il segnalatore ritiene che ci possa essere un sospetto di relazione da approfondire tra vaccinazione ed evento avverso che meriti approfondimento; (b) i dati ISTAT 2019 non tengono conto dell'incremento della mortalità da malattia COVID-19 avvenuto nel 2020, che incide nella valutazione del rischio, sottostimando gli eventi attesi. Indipendentemente da ciò, si conferma che il numero di segnalazioni ad esito fatale dopo vaccinazione è largamente inferiore all'atteso per fascia d'età e tempo intercorso dopo la vaccinazione. I casi segnalati rappresentano un sospetto di relazione causale tra vaccinazione ed evento avverso che, come discusso in dettaglio, solo in pochissimi casi viene confermato e che rappresenta per la maggior parte delle segnalazioni solo in concomitanza temporale tra i due avvenimenti.

In conclusione, il trend di segnalazione dei casi ad esito fatale è proporzionale al numero di soggetti vaccinati. Nella maggior parte delle segnalazioni, le informazioni sui singoli casi permettono di escludere una correlazione con la vaccinazione. Inoltre, il numero di casi osservati è ampiamente inferiore rispetto ai decessi attesi nelle varie fasce di età e finestre temporali dopo la vaccinazione. In tal senso, continua la raccolta di informazioni che permettano di valutare nel modo più accurato possibile l'associazione causale o temporale dei vaccini e il monitoraggio attento dei casi segnalati per la continua valutazione del profilo di sicurezza di questi farmaci.

Eventi tromboembolici e Vaxzevria (ex COVID-19 Vaccine AstraZeneca)

Come illustrato nel precedente Rapporto, il Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato un segnale relativo ad eventi tromboembolici a seguito di vaccinazione con Vaxzevria nel mese di marzo 2021.

Sulla base dei dati disponibili, gli unici eventi per i quali non era possibile escludere completamente un ruolo del vaccino erano rappresentati da trombosi dei vasi che drenano il sangue dal cervello (trombosi dei seni venosi intracranici o CSVT) e trombosi di più vasi sanguigni in sede atipica, in alcuni casi, associati a bassi livelli di piastrine (trombocitopenia). Si tratta di eventi avversi molto rari, segnalati soprattutto in donne di età inferiore ai 55 anni, che sono stati valutati anche con il supporto di un gruppo interdisciplinare di esperti europei indipendenti.

A seguito di questa seconda valutazione, l'EMA ha concluso che i benefici del vaccino restano complessivamente superiori ai rischi e che gli eventi trombotici venosi in sedi inusuali, soprattutto a livello delle vene cerebrali (trombosi dei seni venosi cerebrali - CSVT) e addominali (trombosi venosa splancnica), associati a bassi livelli di piastrine debbano essere elencati come effetti indesiderati molto rari di Vaxzevria. Anche se la maggior parte dei casi si sono verificati in donne di età inferiore a 60 anni, non è stato possibile confermare fattori di rischio predisponenti legati all'età e al sesso, tenendo presente che questo vaccino è stato somministrato soprattutto in persone con meno di 60 anni e prevalentemente di sesso femminile. Inoltre, non è stato possibile identificare specifiche condizioni predisponenti a questi eventi avversi molto rari.

L'EMA ha inoltre raccomandato che l'uso di Vaxzevria durante le campagne di vaccinazione a livello nazionale tenga conto della situazione pandemica e della disponibilità di vaccini nelle singole nazioni.

Allo stato attuale delle conoscenze, non è infatti noto il meccanismo alla base di queste trombosi

Cos'è il PRAC?

Il PRAC è un comitato costituito da 2 rappresentanti per ogni Stato Membro dell'Unione Europea e dell'Area Economica Europea, oltre che da 6 esperti in diversi campi, nominati dalla Commissione Europea e da rappresentanti delle professioni sanitarie e delle associazioni dei pazienti; è responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano. Il PRAC si occupa di individuare e valutare il rischio di reazioni avverse e più in generale, di rivalutare periodicamente il rapporto fra benefici e rischi di tutti i medicinali autorizzati in Europa, nonché delle misure di minimizzazione dei rischi, della comunicazione del rischio e della progettazione e valutazione di studi sulla sicurezza post-autorizzazione. Su questi temi, il PRAC fornisce raccomandazioni agli altri Comitati dell'EMA e alla Commissione Europea.

Cos'è un segnale di sicurezza?

Un 'segnale di sicurezza' è una ipotesi di una potenziale associazione causale tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi mai osservati prima, o un nuovo aspetto di una associazione già nota. Quando tale ipotesi è ritenuta sufficiente a giustificare un approfondimento, il segnale viene confermato e valutato in base a tutte le informazioni disponibili, al fine di intervenire con appropriate azioni di prevenzione, minimizzazione o comunicazione dei rischi e rendere l'uso del medicinale sempre più sicuro. L'insieme di tutte queste attività rientra nel processo denominato Signal Management, che prevede il coinvolgimento dell'EMA, di tutte le Autorità Regolatorie degli Stati Membri (tra cui AIFA) e delle Aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, che hanno l'obbligo di eseguire un continuo monitoraggio dei dati registrati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Eudravigilance), cooperare nel monitoraggio dei dati e informarsi reciprocamente su eventuali nuovi rischi o se i rischi già noti sono cambiati e se il rapporto beneficio/rischio del medicinale ne risulta modificato. La valutazione dei segnali di farmacovigilanza è collegiale e prevede il coinvolgimento del PRAC, che fornisce raccomandazioni regolarmente pubblicate sul sito dell'EMA.

associate a trombocitopenia e si ipotizza un fenomeno di tipo immunitario simile a quello osservato molto raramente in corso di trattamento con eparina (trombocitopenia indotta da eparina o HIT). Per tale motivo, il monitoraggio di questi eventi continuerà e il PRAC ha richiesto nuovi studi e modifiche agli studi clinici in corso e continuerà a monitorare questi eventi con ulteriori possibili revisioni dei dati⁷. In ogni caso, a conclusione di questa ulteriore valutazione, l'EMA ha aggiornato ulteriormente le informazioni di sicurezza riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo del vaccino Vaxzevria nei paragrafi relativi agli effetti indesiderati e alle avvertenze e precauzioni d'uso.

A conclusione di questa ulteriore fase di valutazione, in data 07/04/2021, il Ministero della Salute, attraverso la pubblicazione della Circolare n. 0014358-07/04/2021-DGPRES e facendo proprio il parere espresso dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA in data 07/04/2021, ha raccomandato un uso preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni del vaccino Vaxzevria, che resta comunque approvato a partire dai 18 anni di età, sulla base delle attuali evidenze, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte della elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate. Nella stessa circolare, si afferma inoltre che, in virtù dei dati ad oggi disponibili, chi ha già ricevuto una prima dose del vaccino Vaxzevria può completare il ciclo vaccinale col medesimo vaccino⁸.

L'approfondimento a livello nazionale delle segnalazioni provenienti dall'Italia è stato condotto con il supporto di un "Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19", costituito da alcuni dei massimi esperti nazionali di trombosi ed emostasi.

Analisi dei dati

Al 26/04/2021, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 29 segnalazioni di trombosi venose intracraniche e 5 casi di trombosi venose in sede atipica per il vaccino Vaxzevria. La maggior parte di questi eventi (22 casi, 65%) hanno interessato le donne con un'età media di circa 48 anni e solo in 1/3 dei casi circa gli uomini (12 casi, 35%) con un'età media di circa 52 anni. Il tempo medio di insorgenza è stato di circa 8 giorni dopo la somministrazione della 1^a dose del vaccino Vaxzevria. Complessivamente, in circa il 53% dei casi, l'evento trombotico si associa ad una riduzione del numero totale delle piastrine.

Nella maggior parte dei casi di trombosi venosa intracranica, il sintomo di esordio è stato il mal di testa, più spesso diffuso, molto intenso e associato ad almeno un altro sintomo fra malessere generale, sonnolenza e vomito. I casi di trombosi venosa in sede atipica, invece, hanno interessato esclusivamente le strutture venose addominali (vena mesenterica, vena porta ecc.) con una presentazione clinica caratterizzata prevalentemente da sintomi gastrointestinali importanti (soprattutto dolore addominale). In circa il 30% dei casi (n. 10), l'esito riportato al momento della segnalazione era la risoluzione della reazione avversa o il miglioramento, mentre il 23% dei casi risulta non ancora guarito al momento della segnalazione.

Il nesso di causalità valutato con l'algoritmo del WHO è risultato non correlabile in 2 casi (di cui 1 con decesso), per la presenza di altre cause alternative dell'evento, indeterminato in 14 casi, per la presenza di fattori confondenti che non permettono di attribuire completamente l'evento al vaccino o di escluderne il ruolo, e correlabile in 5 casi (tra cui 2 decessi descritti precedentemente), per

⁷ <https://www.aifa.gov.it/-/vaccino-covid-19-astrazeneca-ema-trova-un-possibile-collegamento-con-casi-molto-rari-di-trombi-inusuali-associati-a-bassi-livelli-di-piastrine>

⁸ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79629&parte=1%20&serie=null>

l'assenza di spiegazioni alternative all'evento. Un caso è risultato inclassificabile per l'impossibilità di reperire informazioni utili alla valutazione del caso e 12 casi, per i quali si è in attesa di ulteriori dati, non sono stati ancora valutati.

In base alle informazioni anamnestiche ottenute al follow up, grazie alla pronta collaborazione dei Centri Regionali e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza, al momento non sono stati individuati fattori di rischio specifici per la comparsa di trombosi venose intracraniche o in sede atipica temporalmente associate al vaccino Vaxzevria.

Considerazioni generali sui dati

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

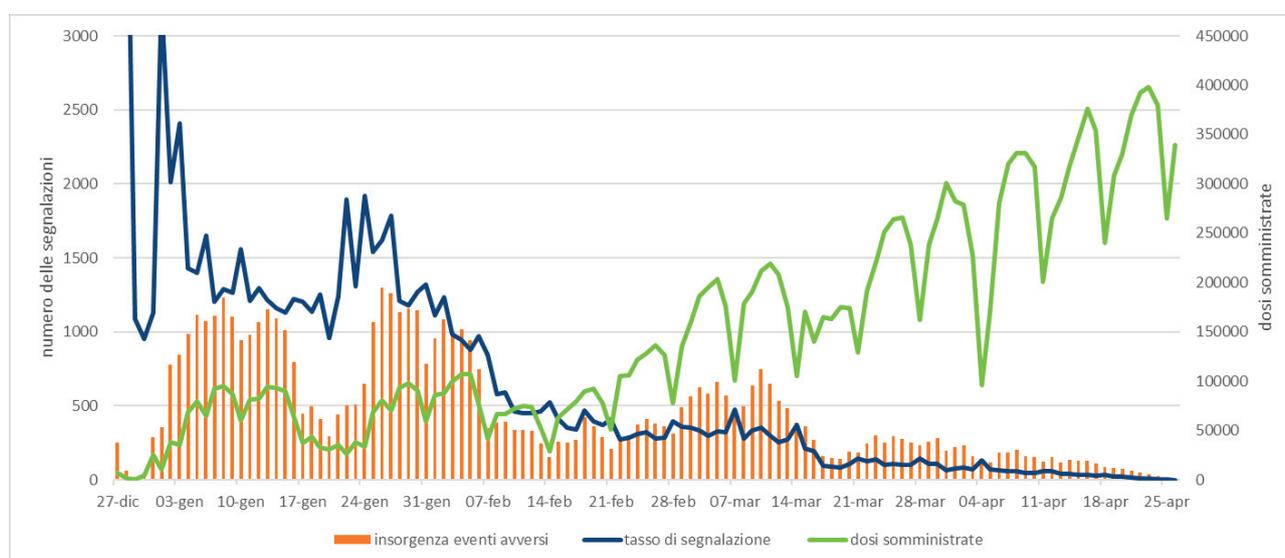
Tabella 5 – Dati riassuntivi Rapporto#1 - Rapporto#4

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021
dosi somministrate	1.564.090	4.118.277	9.068.349	18.148.394
segnalazioni eventi avversi	7.337	30.015	46.237	56.110
tasso di segnalazione	469	729	510	309
tasso di segnalazione per sesso maschile	293	424	299	176
tasso di segnalazione per sesso femminile	561	907	645	404
tasso di segnalazione 1a dose	515	773	496	299
tasso di segnalazione 2a dose	225	785	540	333
tasso di segnalazione reazioni gravi	34	44	36	27
tasso di segnalazione gravi per sesso maschile	22	28	23	18
tasso di segnalazione gravi per sesso femminile	42	54	44	33
tasso di segnalazione reazioni gravi senza casi con criterio " clinicamente rilevante "	8,9	8,1	8,5	8,8
tasso di segnalazioni decessi	0,8	0,97	1,1	1,23
<i>Fonte della segnalazione</i>				
Medico	47%	46%	44%	42%
Farmacista	22%	19%	20%	20%
Altro operatore sanitario	25%	26%	21%	19%
paziente/cittadino	6%	9%	15%	18%
Avvocato	0%	0%	0,12%	0,20%
Forze Armate	0%	0%	0,07%	0,30%
<i>Comirnaty</i>				
tasso di segnalazione	471	769	535	328
tasso di segnalazione 1a dose	517	756	525	315
tasso di segnalazione 2a dose	278	790	549	348
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	45	33	24
<i>Vaccino Moderna</i>				
tasso di segnalazione	277	333	227	129
tasso di segnalazione 1a dose	277	335	216	132
tasso di segnalazione 2a dose	-	322	264	121
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	26	22	18

<i>Vaxzevria</i>				
tasso di segnalazione	-	326	477	309
tasso di segnalazione 1a dose	-	326	477	307
tasso di segnalazione 2a dose	-	-	-	-
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	31	50	39

L'andamento del tasso di segnalazione per tutti i vaccini presenta un picco nel secondo mese di osservazione (in cui erano disponibili solo 2 vaccini per COVID-19), per poi diminuire nei due mesi successivi (fig. 11), mentre si mantengono costanti i tassi delle reazioni gravi e dei casi fatali (fig. 12).

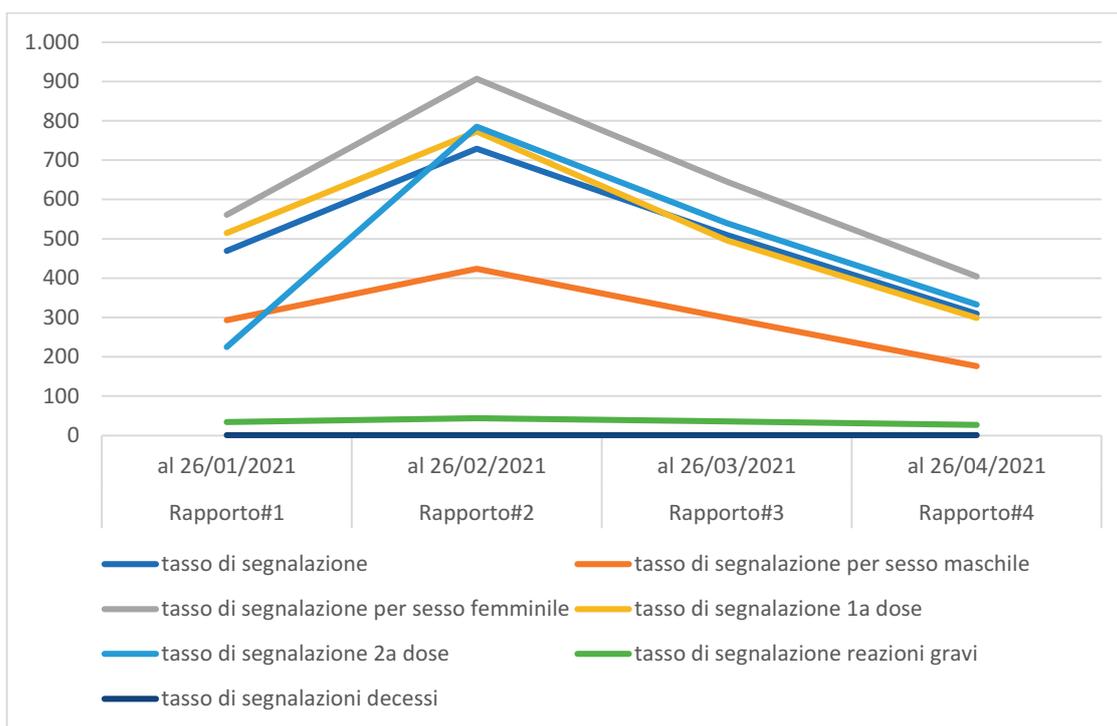
Figura 11 – Andamento delle segnalazioni, tassi e dosi nel tempo



L'andamento decrescente si osserva anche per i tassi di segnalazione per numero di dosi e per sesso (fig. 12). Queste variazioni potrebbero dipendere dalle maggiori conoscenze che si vanno accumulando sui vaccini, con conseguente riduzione delle segnalazioni di eventi avversi non gravi e di reazioni considerate attese, come ipotizzato dall'effetto Weber⁹. Questo fenomeno, descritto negli anni '80, comporta una maggiore segnalazione di sospette reazioni avverse nelle fasi iniziali dell'autorizzazione di un medicinale, verosimilmente determinato da una minore conoscenza del prodotto all'inizio dell'uso nel "mondo reale" che determinerebbe una maggiore attenzione alla segnalazione, che successivamente si riduce rapidamente nel tempo. In genere, l'effetto Weber per i nuovi medicinali autorizzati in condizioni non emergenziali si osserva generalmente nel secondo anno dopo l'introduzione in commercio. Nell'attuale scenario pandemico e in condizioni di vaccinazione di massa, un andamento a tipo effetto Weber per i vaccini per COVID-19 è stato osservato in un periodo di tempo notevolmente più contratto, anche in relazione all'elevato numero di dosi somministrate e alla diversa diffusione delle informazioni.

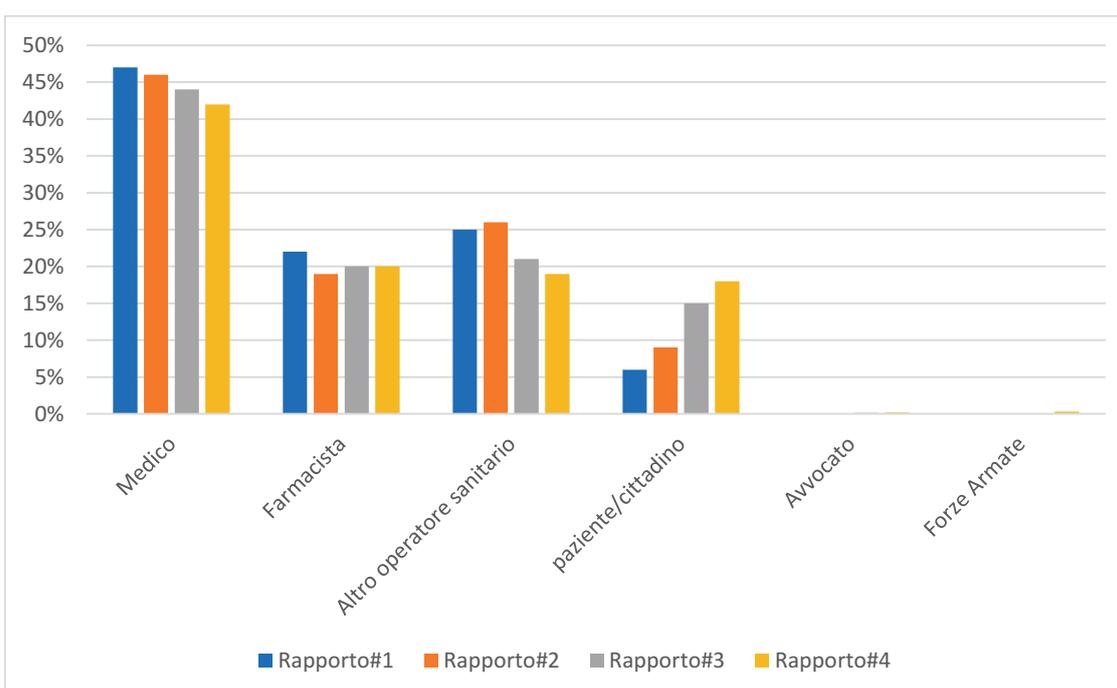
⁹ Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GD, editors. Side-effects of Anti-inflammatory Drugs, Advances in Inflammation Research. New York: Raven Press; 1984:1-7

Figura 12 – Andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità ed eventi fatali



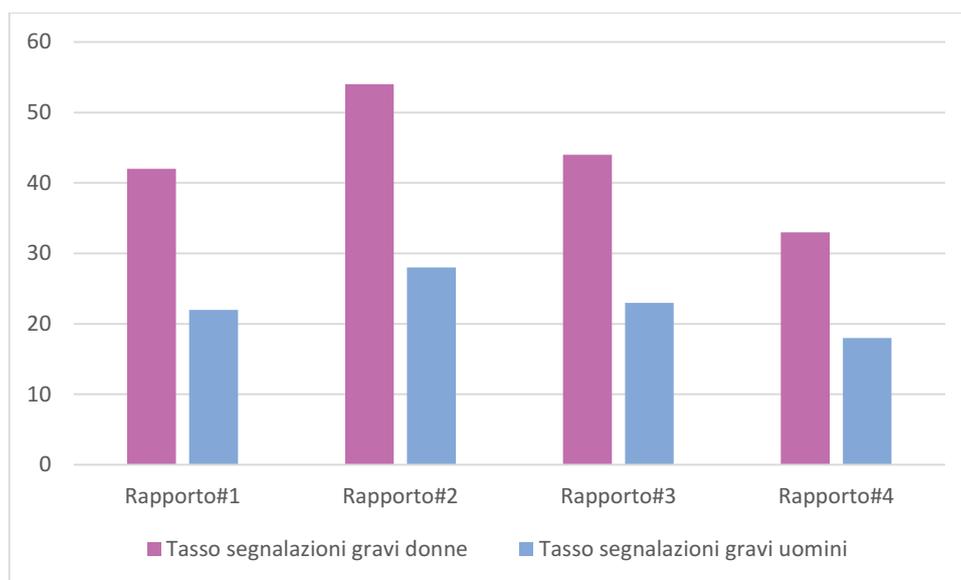
Il maggior numero di segnalazioni proviene da medici (range 47% - 42%), come atteso per la somministrazione di questi vaccini in ambito ospedaliero e dal ruolo del medico vaccinatore o del MMG (fig.13). Le percentuali più elevate di segnalazioni da operatori sanitari osservate nei primi 2 rapporti possono dipendere anche dal fatto che essi stessi sono stati il principale target della prima fase della campagna vaccinale. Di contro, l’aumento del numero delle segnalazioni provenienti da cittadini (dal 6% al 18%) è in linea con il loro crescente coinvolgimento nella campagna vaccinale.

Figura 13 – Andamento tipologia di segnalatori nel tempo



Le segnalazioni provenienti da Forze Armate, pur rappresentando una minoranza numericamente, mostrano un andamento crescente nel tempo; inoltre, le segnalazioni da vaccini COVID-19 rappresentano circa il 70% di tutte le segnalazioni provenienti da tale tipologia di segnalatore. L'andamento dei tassi di segnalazione per sesso rimane costante nel tempo, con un valore circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, sia complessivo che per le sole reazioni gravi (fig. 14).

Figura 14 – Andamento dei tassi di segnalazioni delle reazioni gravi per sesso



Tale riscontro è in linea con quanto descritto nei report di altre autorità regolatorie, come quelle francese e tedesca e potrebbe essere suggestivo di una differenza di genere le cui caratteristiche necessitano di ulteriori approfondimenti^{10 11}.

¹⁰ <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-16-04-2021-au-22-04-2021>

¹¹ https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/safety-reports/safety-report-27-december-2-april-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4