

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19

27/12/2020 - 26/12/2022

14

Ufficio Gestione dei Segnali
Ufficio di Farmacovigilanza
Area Vigilanza Post Marketing

grafica, editing e impaginazione:
Ufficio Stampa e della Comunicazione

Si ringrazia per la collaborazione:

Gruppo di Lavoro sull'Analisi dei Segnali Vaccini (GLASV)
Ufficio 3 - Sistema informativo sanitario nazionale
Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo
sanitario e della statistica - Ministero della Salute
Tutti i Responsabili Locali di Farmacovigilanza
per l'assidua e attenta collaborazione



AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

GUIDA ALLA LETTURA DEI DATI

Questo Rapporto descrive le segnalazioni di reazioni che sono state osservate dopo la somministrazione del vaccino. Ciò non significa che queste reazioni siano state causate dal vaccino. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza. Si ricorda che:

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

Indagare **ogni evento** che compare dopo una vaccinazione serve a raccogliere quante più informazioni possibili e ad aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti.

In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse.

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

Come si indaga una segnalazione

Ogni segnalazione rappresenta un **sospetto** che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo che permette di stabilire una probabile relazione con la somministrazione del vaccino. Il processo di analisi del segnale segue modalità standardizzate riassunte in un algoritmo stabilito dal Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tale algoritmo tiene conto di:

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

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

Questo processo di valutazione può produrre quattro possibili interpretazioni:

- **correlabile**: l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- **non correlabile**: altri fattori possono giustificare l'evento;
- **indeterminata**: l'associazione temporale è compatibile, ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità;
- **non classificabile**: la segnalazione è priva di informazioni sufficienti per cui sono necessari ulteriori approfondimenti.

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

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

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

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

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

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

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

Questo approccio ha notevoli impatti anche sulla valutazione e sulla presentazione dei dati oggetto del presente Rapporto che esamina segnalazioni raccolte con entrambi i sistemi.

Il periodo pandemico ha reso necessaria l'attivazione di modalità straordinarie in molti ambiti, tra cui quello dell'autorizzazione di nuovi vaccini e dell'informazione sulla loro sicurezza ed efficacia. I Rapporti sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19 rappresentano un esempio di intervento comunicativo non-ordinario ed efficace da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, mirato a fornire informazioni tempestive e chiare ai pazienti e agli operatori sanitari sulle segnalazioni di eventi avversi segnalati a seguito delle vaccinazioni durante la campagna vaccinale.

In linea con il più ampio programma di convivenza con la malattia da SARS-CoV-2 e con l'approccio delle varie Agenzie regolatorie a livello europeo, tali Rapporti dedicati ai vaccini anti-COVID-19, pubblicati con cadenza mensile nel primo anno di campagna vaccinale e trimestrale nel secondo anno di tale campagna, confluiranno nei Rapporti sulla sorveglianza post-marketing di tutti i vaccini, pubblicati annualmente sul sito dell'Agenzia.

Il monitoraggio e la sorveglianza della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, così come di tutti i farmaci, continuerà ad essere effettuato di concerto con tutti gli attori coinvolti nel monitoraggio post-marketing e nella farmacovigilanza a livello europeo e saranno comunicate tempestivamente eventuali problematiche di sicurezza, se necessario, come già nei compiti dell'Agenzia.

Si raccomanda di continuare a segnalare eventuali eventi avversi che si sospetta possano essere attribuiti alla somministrazione del vaccino, tramite le modalità indicate sul sito istituzionale al fine di contribuire alla valutazione sulla sicurezza di tali medicinali nell'ambito del sistema di farmacovigilanza nazionale ed europeo.

HIGHLIGHTS



Al 26 dicembre 2022 sono state inserite 97 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi (81,3% circa) e in minor misura come gravi (18,7%).



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

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



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

Non si osservano variazioni significative nell'andamento delle segnalazioni relative alla fascia pediatrica.



Dall'andamento e dall'analisi delle reazioni avverse segnalate dopo vaccini bivalenti aggiornati per le varianti Omicron non sono emerse al momento specifiche problematiche di sicurezza.

In linea con il più ampio programma di convivenza con la malattia da SARS-CoV-2 e con l'approccio delle varie Agenzie regolatorie a livello europeo i Rapporti dedicati ai vaccini anti-COVID-19 confluiranno nei Rapporti sulla sorveglianza post-marketing di tutti i vaccini.

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

144.354.770

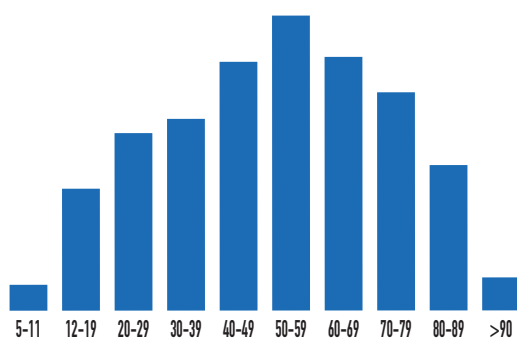
Comirnaty 66,7%
Spikevax 23,8%
Vaxzevria 8,4%
Jcovden 1,1%
Nuvaxovid 0,03%



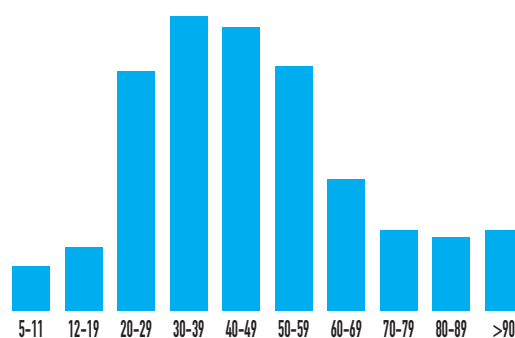
SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

140.595

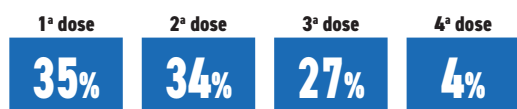
Comirnaty 66,2%
Spikevax 15,1%
Vaxzevria 17,3%
Jcovden 1,3%
Nuvaxovid 0,1%



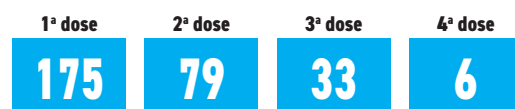
SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ

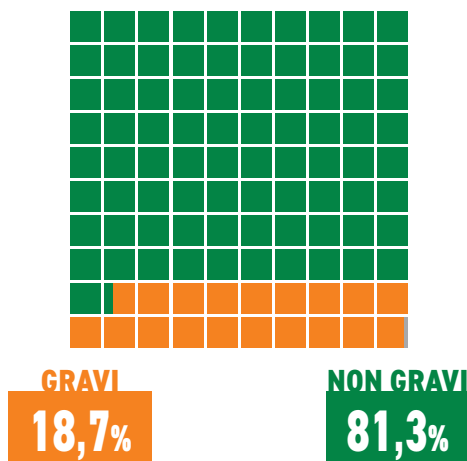


SOMMINISTRAZIONI PER DOSE



TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

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

PARTE GENERALE: CAMPAGNA VACCINALE E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI

INTRODUZIONE: VACCINI DISPONIBILI E RACCOMANDAZIONI ALLA VACCINAZIONE

I vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia nella campagna di vaccinazione anti-COVID-19 sono distinguibili in vaccini monovalenti, generati sulla variante originale del virus Sars-CoV-2 isolato all'inizio della pandemia, e vaccini bivalenti, relativi alla variante originale e a varianti di Omicron isolate successivamente. Di seguito l'elenco dei vaccini attualmente autorizzati:

Monovalenti (sequenza original)

- Comirnaty (Pfizer/BioNTech), vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020, disponibile nella formulazione pediatrica e per adulti;
- Spikevax (Moderna), vaccino a mRNA autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
- Vaxzevria (AstraZeneca), vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;
- Jcovden, precedentemente denominato COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag), vaccino a vettore virale autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021;
- Nuvaxovid (Novavax), vaccino a subunità proteica ricombinante, inattivato, autorizzato dal 22/12/2021 e utilizzato dal 28/02/2022.
- Valneva (Valneva Austria), vaccino a virus inattivato, adiuvato, indicato per gli adulti di età compresa tra 18 e 50 anni, autorizzato il 26/07/2022 e attualmente non commercializzato.
- VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur), vaccino a subunità proteica ricombinante, adiuvato, indicato come dose di richiamo eterologa per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19 in adulti che hanno precedentemente ricevuto un vaccino anti-COVID-19 a base di mRNA o vettore adenovirale, autorizzato il 17/11/2022 e attualmente non commercializzato.

Bivalenti (sequenza original + variante Omicron aggiornata)

- Comirnaty Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 12/09/2022 e utilizzato dal 23/09/2022;
- Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;
- Spikevax Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 10/11/2022 e utilizzato dal dicembre 2022.

Attualmente, i vaccini monovalenti a mRNA e vettore virale sono indicati per il ciclo primario di vaccinazione, mentre per le dosi booster i vaccini ricombinanti e i vaccini bivalenti, in linea con quanto indicato dalle raccomandazioni del Ministero della Salute, disponibili al seguente link:

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?id=255&lingua=italiano>.

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI

Alla data del 26/12/2022, due anni dopo l'inizio della campagna vaccinale, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 140.595 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 144.354.770 dosi di vaccino somministrate, con un **tasso di segnalazione di 97 ogni 100.000 dosi somministrate**.

La distribuzione delle segnalazioni e delle dosi somministrate² per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 1. I dati relativi ai vaccini monovalenti e bivalenti sono stati considerati cumulativamente per Comirnaty e Spikevax in questa valutazione di carattere generale ma verranno poi effettuati gli approfondimenti specifici nelle sezioni dedicate ai singoli vaccini.

Complessivamente, Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato nella campagna vaccinale in Italia (66,7%), seguito da Spikevax (23,8%), Vaxzevria (8,4%), Jcovden (1,1%) e Nuvaxovid (0,03%). In linea con i precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni, a eccezione di Vaxzevria e Spikevax che appaiono invertiti in questo andamento (Comirnaty 66,2%, Vaxzevria 17,3%, Spikevax 15,1%, Jcovden 1,3%, Nuvaxovid 0,1%).

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

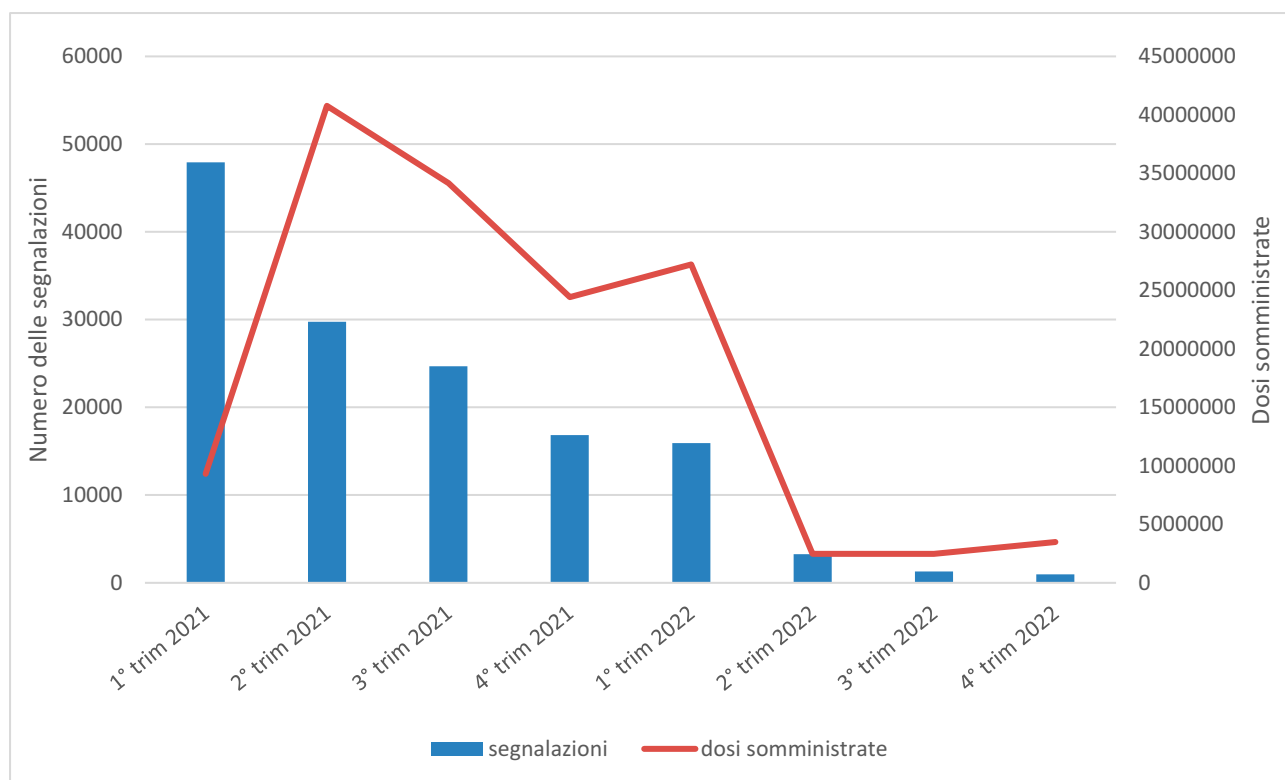
Vaccino anti-COVID-19	Segnalazioni al 26/12/2022	Dosi somministrate al 26/12/2022	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	93.179	96.309.064	97	96-98
Spikevax	21.310	34.320.448	62	61-63
Principio attivo mRNA	20			
Vaxzevria	24.383	12.172.625	200	197-203
Jcovden	1.778	1.508.984	118	113-123
Nuvaxovid	148	43.649	339	284-394
Totale	140.818*	144.354.770	97	96-98

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

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

² Il numero di dosi somministrate al 26/12/2022 è reso disponibile dal Ministero della Salute

Figura 1 – Distribuzione complessiva delle segnalazioni inserite nella RNF per data di inserimento della segnalazione, in funzione del totale delle dosi di vaccino somministrate



Nell'ultimo trimestre (26/09/2022 - 26/12/2022) sono state inserite 1.025 nuove segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini anti-COVID-19, di cui 230 (22,4%) riferite a eventi insorti nel periodo e 714 (69,7%) riferite a eventi insorti prima del 26/09/2022 (in 81 segnalazioni, pari al 7,9%, la data di insorgenza delle reazioni non è riportata).

Le segnalazioni inserite in questi due anni di campagna vaccinale sono riferite prevalentemente ad eventi insorti dopo ciclo primario che rappresentano il 90,7% dei casi (dopo 1^a dose nel 63,3% e dopo 2^a dose nel 27,4%) e dopo 1^a, 2^a o 3^a dose booster nel restante 9,3% dei casi.

A tal proposito, si evidenzia che le segnalazioni in persone con pregressa infezione COVID-19 che hanno ricevuto una sola dose di vaccino, in accordo alle linee guida ministeriali, sono state assimilate a quelle riferite alla 1^a dose.

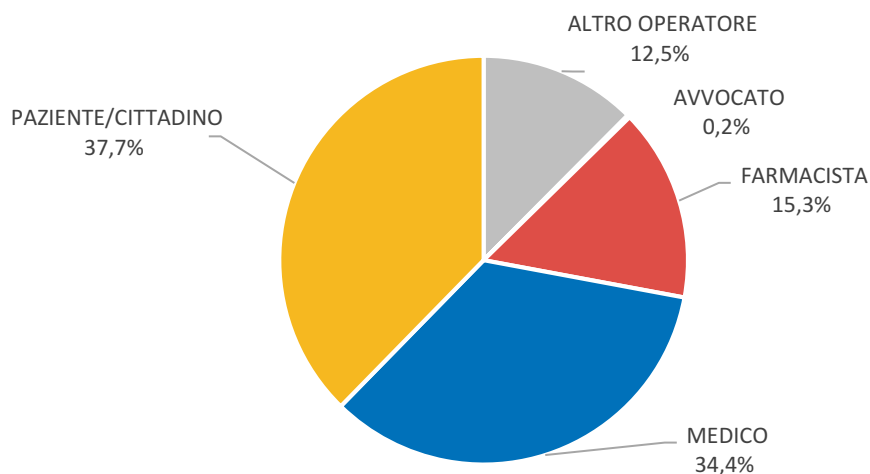
Si ricorda che gli andamenti illustrati di seguito sono una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e possono modificarsi nel tempo.

Distribuzione per tipologia di segnalazione e di segnalatore

Il 93,2% delle segnalazioni è di tipo spontaneo e il 6,7% proviene da studio (nello 0,1% l'informazione non è disponibile). Si ricorda che nell'ambito delle segnalazioni spontanee rientrano tutte le segnalazioni raccolte da programmi di promozione e facilitazione della segnalazione, condotti a livello regionale.

Rispetto al precedente Rapporto, l'andamento per fonte risulta invariato. Infatti, circa il 62% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 38% da paziente/cittadino, confermando il ruolo rilevante che quest'ultima tipologia di segnalatore sta ricoprendo nella segnalazione spontanea dei vaccini anti-COVID-19 (Figura 2). Si ricorda a tal proposito che riportare dettagliatamente informazioni cliniche nella scheda di segnalazione e allegare la documentazione disponibile permette una più corretta valutazione del singolo caso e dei casi che si riferiscono alla classe di eventi avversi segnalati, soprattutto per quelli gravi.

Figura 2 – Tipologia di segnalatore delle schede inserite dall'inizio della campagna vaccinale



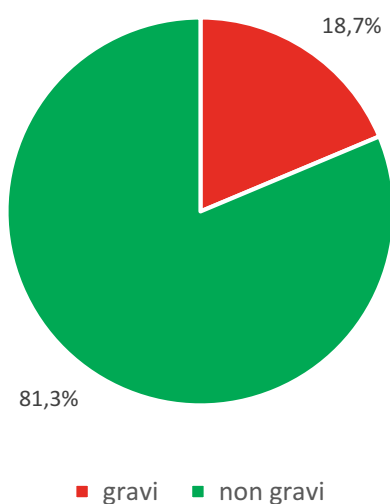
La distribuzione delle segnalazioni per età e sesso è stata oggetto, in questo Rapporto, di uno specifico focus sulla Vaccinovigilanza di genere ed è, pertanto, riportata di seguito.

Distribuzione per gravità

Con il nuovo formato della segnalazione, in vigore da giugno 2022 e illustrato nella “Guida alla lettura dei dati”, la gravità e l’esito non sono più assegnati all’intero caso, ma ad ogni singolo evento riportato all’interno della stessa segnalazione, in maniera tale da caratterizzare in maniera più precisa ogni singolo segno e sintomo che si può osservare dopo una vaccinazione. Per una valutazione più generale della gravità, sono state considerate comunque gravi tutte le segnalazioni con almeno un evento avverso riportato come tale. La valutazione dell’esito, invece, non può essere generalizzata e verrà discussa nelle relative sezioni dei paragrafi sui singoli vaccini.

Complessivamente, l’81,3% (n. 114.290) delle segnalazioni inserite al 26/12/2022 riporta eventi avversi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 79/100.000 dosi somministrate, e il 18,7% (n. 26.305) eventi avversi gravi, con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (Figura 3).

Figura 3 – Distribuzione delle segnalazioni per gravità



Decessi e nesso di causalità

Complessivamente, dall’inizio della campagna vaccinale, dopo aver verificato la presenza di duplicati, ovvero di casi per cui è stata inserita più di una segnalazione, 971 segnalazioni gravi hanno avuto esito fatale, indicato al momento della segnalazione o come informazione acquisita successivamente al follow-up, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità. Di questi, 17 casi sono acquisiti dalla letteratura scientifica e riportano scarsi dettagli anagrafici, che rendono difficile verificare la presenza di altre segnalazioni dello stesso caso da parte di altre fonti e già presenti in RNF.

Il tasso di segnalazione è in linea con quanto riportato nel Rapporto precedente: 0,67 eventi con esito fatale segnalati ogni 100.000 dosi somministrate. Si tratta di un insieme molto eterogeneo di segnalazioni che sono state attentamente monitorate nel tempo, con l’obiettivo di raccogliere per ciascuna scheda il maggior numero di informazioni possibili, come cartelle cliniche e referti degli

accertamenti eseguiti, compresi i referti autoptici, qualora disponibili. La distribuzione di questi casi a esito fatale per tipologia di vaccino è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2 – Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per vaccino

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	631	0,66
Spikevax	179	0,52
Vaxzevria	33	1,04
Jcovden	127	2,19
Nuvaxovid	1	2,29
Totale	971	0,67

Il 46% dei casi (n. 442) riguarda donne e il 53% uomini (n. 516), mentre l'1% (n. 13) non riporta questo dato. L'età media è di 74,6 anni e nel 69,0% dei casi il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è compreso tra 0 e 14 giorni, non definito nel 8,3% dei casi e con intervallo maggiore di 14 giorni nel rimanente 22,7% dei casi. In 546 casi il decesso è registrato dopo la 1^a dose, in 300 dopo la 2^a, in 111 dopo la 3^a e in 14 dopo la 4^a.

Considerando che per poter applicare l'algoritmo per la valutazione del nesso di causalità nelle migliori modalità è necessario che le segnalazioni siano più complete possibili, questo comporta che trascorra del tempo tra l'inserimento della segnalazione nel sistema e la valutazione, necessario per acquisire le informazioni mancanti o risolvere eventuali incongruenze. L'83,6% (812/971) delle segnalazioni con esito decesso presenta una valutazione del nesso di causalità con l'algoritmo dell'OMS, in base alla quale il 59,4% dei casi (482/812) è non correlabile, il 28,0% (227/812) indeterminato e il 9,1% (74/812) inclassificabile per mancanza di informazioni sufficienti. Complessivamente, 29 casi (3,6%) sugli 812 valutati sono risultati correlabili alla vaccinazione anti-COVID-19 (circa 0,2 casi ogni milione di dosi somministrate), tutti già descritti nei Rapporti precedenti. Tali casi, correlabili alla vaccinazione anti-COVID-19, sono riferiti a donne in 15 casi e a uomini in 14 casi, con un'età media di 66,7 anni, mediana 76 anni.

Il vaccino Comirnaty è indicato come farmaco sospetto in 13 casi, il vaccino Spikevax in 4 casi, il vaccino Vaxzevria in 11 casi e il vaccino Jcovden in 1 caso. Quattordici casi erano riferiti a eventi occorsi dopo la 1^a dose di vaccino, prevalentemente dopo vaccini a vettore adenovirale (12 casi); 13 casi venivano segnalati successivamente alla somministrazione della 2^a dose di vaccino a mRNA e 2 casi a seguito della 3^a dose (1^a dose booster), uno dei quali con vaccinazione eterologa ma con vaccino della stessa classe (mRNA).

Si fa presente che, in termini generali, non esiste un intervallo predefinito e sempre valido per considerare plausibile un'associazione temporale tra una vaccinazione e un evento avverso, ma il tempo di insorgenza dipende dal tipo di evento (finestre temporali di rischio entro le quali è plausibile che uno specifico evento possa essere correlabile alla vaccinazione)³.

Le caratteristiche dei casi valutati come correlabili alla vaccinazione, descritte nei precedenti Rapporti, possono essere ricondotti a tre gruppi di segnalazioni:

³ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_1.pdf

- Il primo gruppo è costituito dai casi di fallimento vaccinale (14/29 casi), ovvero di pazienti che si sono ammalati di COVID-19 in un tempo variabile dai 20 ai 211 giorni dopo il completamento del ciclo vaccinale, riportando delle complicanze legate alla patologia che ne hanno provocato il decesso.
- Il secondo gruppo è rappresentato da 12 persone vaccinate con vaccino a vettore adenovirale nelle quali si sono manifestati eventi avversi trombotici specifici su base autoimmune e associati a trombocitopenia, tra i 7 e i 25 giorni dalla vaccinazione, con una rapida e infausta evoluzione clinica.
- Il terzo gruppo è costituito da 3 anziani con pluripatologie che, a breve intervallo di tempo dalla vaccinazione, hanno manifestato sintomi attesi e intercorrenti, quali febbre, astenia, diarrea, ecc. che hanno causato uno scompenso del già delicato equilibrio di tali pazienti, causandone un aggravamento delle condizioni di salute e il successivo esito fatale nei mesi successivi.

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

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

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

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

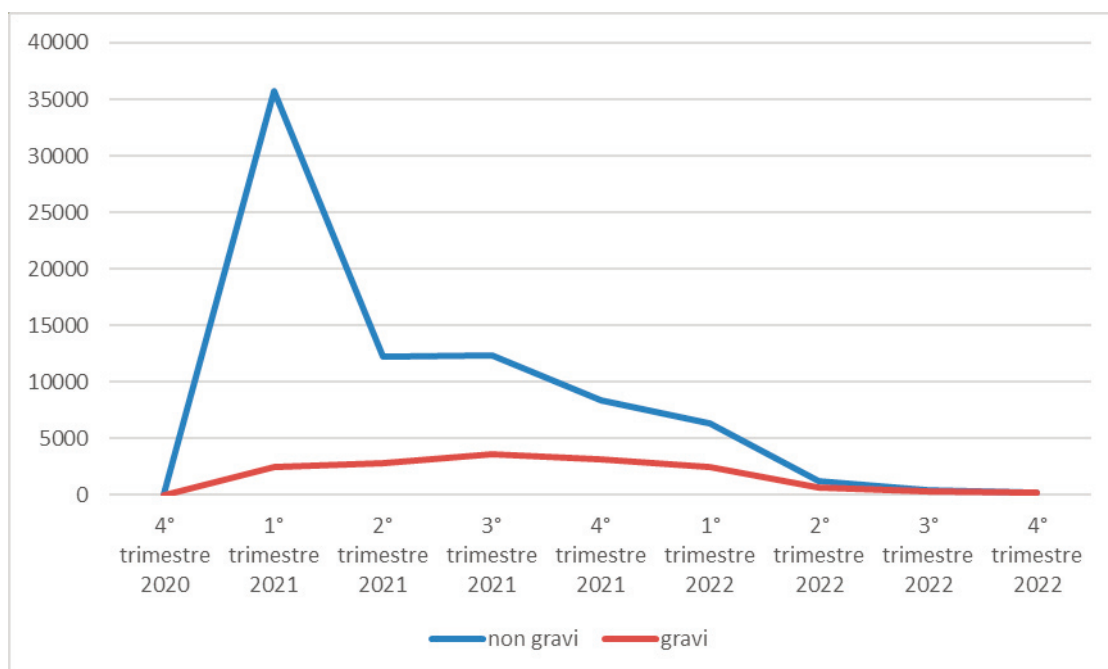
Comirnaty monovalente

Complessivamente, sono state inserite 92.971 segnalazioni per il vaccino Comirnaty, formulazione monovalente originale, con un tasso di segnalazione di 100 casi ogni 100.000 dosi somministrate. (95% CI: 99-101). La maggior parte di queste segnalazioni (83%) contengono eventi avversi non gravi e una minor percentuale (17%) riportano almeno un evento avverso grave. Ogni segnalazione, infatti, può contenere più di un evento avverso e ogni evento avverso può essere definito da più di un termine preferito (termini sinonimi), per ciascuno dei quali è riportata sia la gravità che l'esito. Si evidenzia che, a seguito dell'attività di monitoraggio della qualità delle segnalazioni, la gravità è attribuibile ad almeno una reazione avversa in tutte le segnalazioni e il numero di singoli eventi senza attribuzione del criterio di gravità è inferiore all'1%.

Sul totale delle 92.971 schede di segnalazione inserite nella RNF con Comirnaty come sospetto, sono riportati 289.324 termini preferiti singoli, in parte riferiti a singoli eventi, in parte sinonimi.

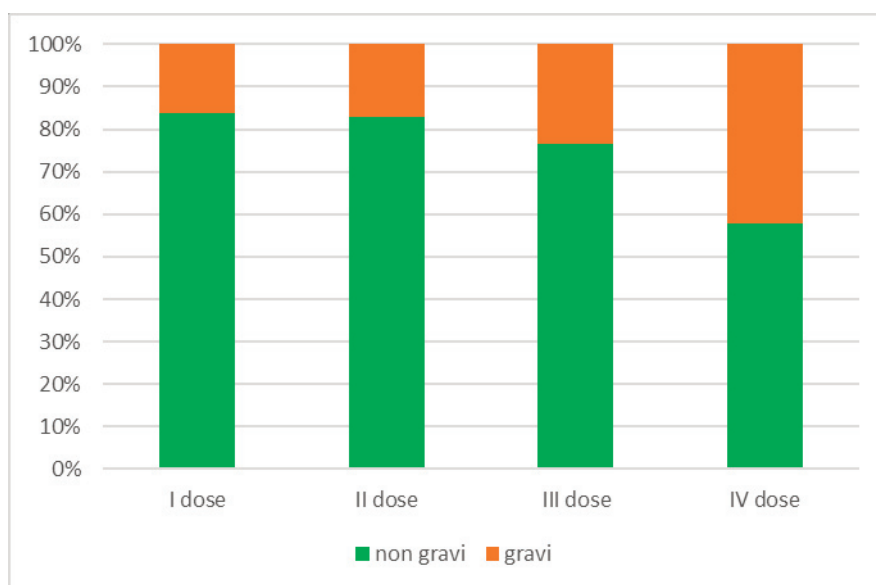
La riduzione complessiva delle segnalazioni per la formulazione monovalente originale di Comirnaty sembra essere attribuibile a un progressivo decremento delle segnalazioni non gravi, a fronte di un andamento sostanzialmente stabile nel tempo delle segnalazioni gravi (Figura 4).

Figura 4 – Andamento delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty monovalente in base alla gravità



Il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato rispetto al numero di dosi (Figura 5). I dati relativi alla seconda dose booster (4^a dose) con Comirnaty monovalente sono limitati a circa 130 segnalazioni, in relazione alla bassa esposizione. Il maggior rapporto gravi/non gravi è plausibilmente influenzato dalla minore esposizione. Solo 2 segnalazioni sono riferite alla 5^a dose.

Figura 5 – Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty in base alla gravità e al numero di dose

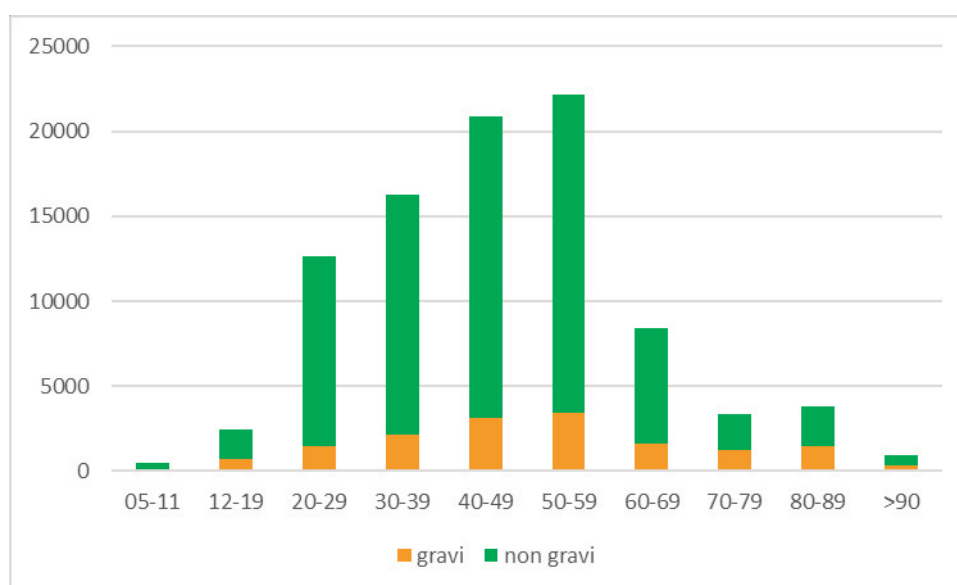


Come già evidenziato nei precedenti Rapporti, il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante” (51% delle segnalazioni gravi), seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” (27% delle segnalazioni gravi), senza sostanziali differenze per numero di dose.

Il 74% circa degli eventi avversi descritti nelle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell’evento avverso, laddove in circa il 21% dei casi è riportato come esito “non ancora guarito” al momento della segnalazione.

La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da bambini, adolescenti e grandi anziani (Figura 6). L’andamento delle segnalazioni della fascia d’età pediatrica è del tutto sovrapponibile a quanto finora descritto nei precedenti Rapporti sia in termini di tasso di segnalazione che di tipologia di eventi.

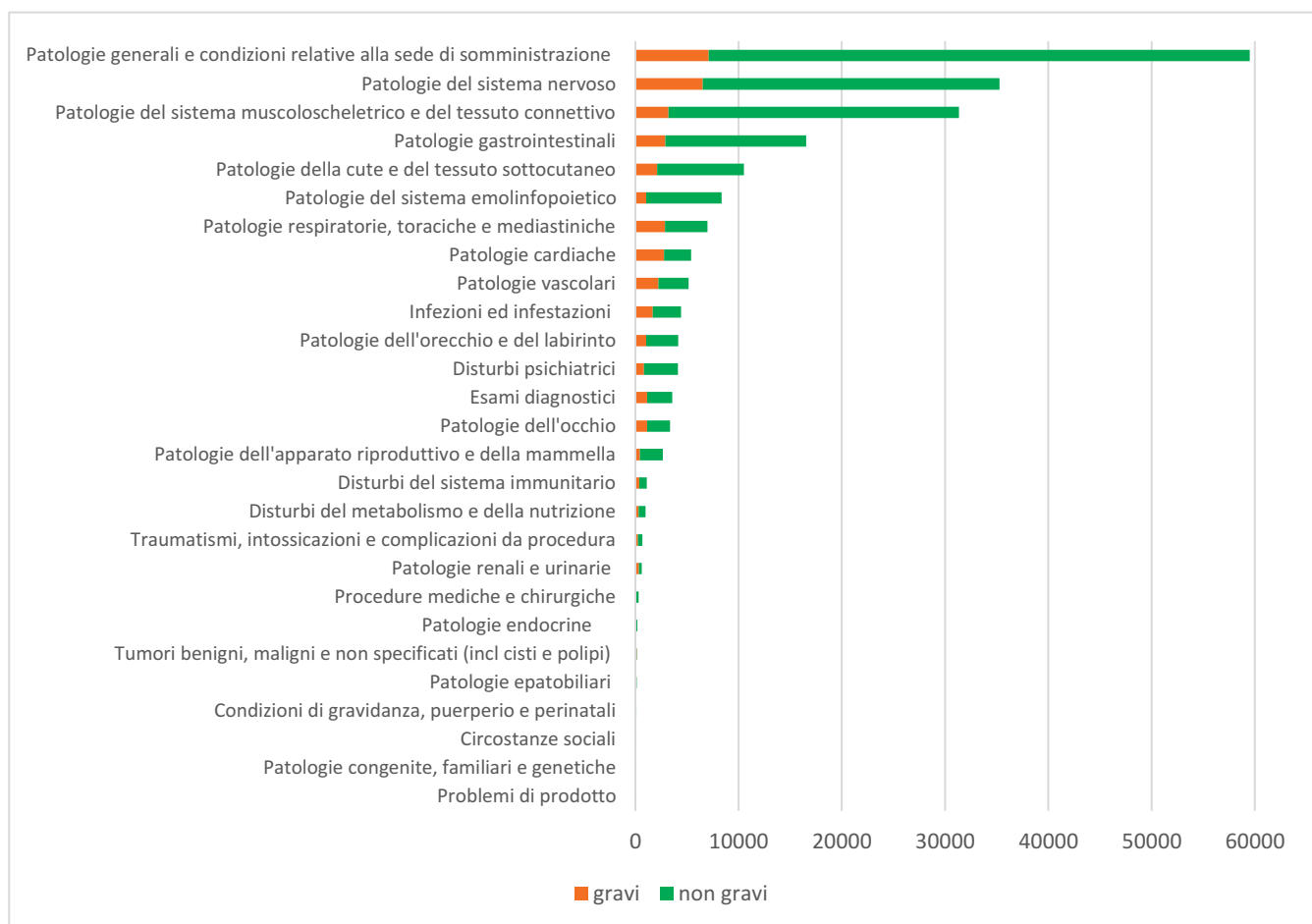
Figura 6 – Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Comirnaty per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose



Nella Figura 7 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty monovalente in base alla classe sistemico-organica del dizionario MedDRA. Non si evidenziano sostanziali differenze rispetto a quanto riportato nei precedenti Rapporti.

Nel dettaglio, il maggior numero di sospette reazioni avverse rientra nell’ambito delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è relativo a reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia, per lo più classificate come non gravi e a carattere transitorio. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell’ambito delle patologie del sistema nervoso, rappresentate essenzialmente da parestesie agli arti di durata limitata, cefalee di vario genere e capogiri o vertigini. Rientrano, infine, fra gli altri eventi avversi più frequentemente segnalati le patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni e le patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea. Relativamente frequenti sono le segnalazioni in cui i sintomi muscolo-scheletrici si associano a febbre, cefalea e sintomi gastro-intestinali, in un quadro sindromico simil-influenzale a carattere transitorio.

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



Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty monovalente

Prendendo in considerazione tutte le segnalazioni in cui almeno una reazione avversa viene riportata come grave e considerata correlabile in base all'algoritmo del WHO, 5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono state classificate come gravi correlabili alla vaccinazione, senza sostanziali variazioni del tasso di segnalazione per numero di dose rispetto al precedente Rapporto (6,5 ogni 100.000 prime dosi; 4,5 ogni 100.000 seconde dosi; 1,5 ogni 100.000 terze dosi; 1 ogni 100.000 quarte dosi). In base al criterio di gravità, il 66% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave - altra condizione clinicamente rilevante", il 24% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" e il 4,5% come "grave - pericolo di vita". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 40% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 27%.

L'evento avverso grave correlabile più comunemente segnalato rimane un quadro sindromico caratterizzato da febbre alta, cefalea, astenia e dolori muscolari e articolari diffusi, con una frequenza di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, perlopiù classificati come "altra condizione clinicamente rilevante". Meno frequentemente vengono riportate le parestesie agli arti (1,2 casi ogni 100.000 dosi) che, per intensità o durata, hanno determinato la necessità di accertamenti, più spesso in regime ambulatoriale e molto raramente in regime di ricovero ospedaliero e non hanno comportato una diagnosi specifica.

Gli eventi avversi di speciale interesse che sono risultati associati al vaccino Comirnaty monovalente hanno una frequenza di segnalazione da rara a molto rara e possono avere una frequenza variabile a seconda del numero di dose e/o delle classi di età.

1. Anafilassi:

- nel corso dell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09 - 26/12/2022), sono stati inseriti complessivamente 2 nuovi casi di anafilassi, entrambi relativi a eventi insorti nel periodo e valutati secondo i criteri di definizione di caso utilizzati nei Rapporti precedenti;
- il tasso di segnalazione complessivo per anafilassi/shock anafilattico è di circa 3,6 casi per 1.000.000 di dosi somministrate, con un'età media di circa 52 anni e una netta prevalenza nel sesso femminile (F: 73%; M: 26,7%; non noto: 0,3%); tutti i casi sono riportati come gravi, con esito in risoluzione completa o miglioramento nella quasi totalità;
- la maggior parte dei casi si è verificato dopo la 1^a dose del vaccino, con un tasso di segnalazione di circa 6 casi ogni milione di prime dosi somministrate;
- più raramente si sono verificati episodi di anafilassi dopo la 2^a dose (2,5 casi ogni milione di seconde dosi somministrate) e la 3^a (1,5 casi ogni milione di terze dosi somministrate); circa il 5% dei casi verificatisi dopo una dose successiva (II o III dose) ha riportato un'anamnesi positiva per diatesi allergica e circa il 2% dei casi una reazione di tipo lieve alla prima dose, per lo più rash cutaneo transitorio.

2. Parestesie:

- dopo esclusione dei casi associati ad altre condizioni che si possono manifestare con parestesie (p. es. polineuropatie), il tasso di segnalazione per le parestesie è di circa 5 casi ogni 100.000 dosi, con un'età media di circa 45 anni e una netta prevalenza nel sesso femminile (F: 78%; M: 21,3%; non noto: 0,7%);
- il 77,5% dei casi di parestesie non associate ad altre condizioni è stato classificato come non grave (4 casi ogni 100.000 dosi), con esito in risoluzione completa o miglioramento in più del 70% delle segnalazioni, mentre il 22,4% è riportato come grave (1,2 casi ogni 100.000 dosi), con esito in risoluzione completa o miglioramento in più del 60% dei casi;
- la maggior parte delle segnalazioni è stata effettuata dopo la 1^a dose (70% circa) e più raramente dopo la 2^a (24%).

3. Miocardite:

- complessivamente, sono state inserite 11 segnalazioni di miocardite nell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), di cui 2 riferiti a casi insorti nel periodo, 6 riferiti a casi insorti prima di giugno 2022 e 3 a eventi insorti nel 2021; la maggior parte di questi casi si sono verificati in persone di età > 39 anni e non contengono informazioni sufficienti alla definizione di caso e/o a stabilire il tempo di insorgenza dalla vaccinazione;
- il tasso di segnalazione complessivo dei casi di miocardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Comirnaty monovalente resta comunque invariato e si attesta intorno a circa 2,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, in linea con quanto riportato nell'analisi di dettaglio effettuata a 12 mesi dall'inizio della campagna vaccinale;

- non sono state osservate sostanziali differenze fra i tassi di segnalazione dopo 1^a e 2^a dose (3,2 e 2,8 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, rispettivamente), a fronte di un'effettiva riduzione della frequenza di segnalazione dopo 3^a dose (1,9 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- si conferma un più elevato tasso di segnalazione nei maschi di età compresa fra 12 e 39 anni, classe di età in cui rientra comunque il maggior numero di casi, senza sostanziali differenze fra la 1^a e la 2^a dose;
- circa l'87% dei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo i criteri di definizione di caso⁴ è riportato come grave, prevalentemente classificato come "ospedalizzazione – prolungamento dell'ospedalizzazione" e "altra condizione clinicamente rilevante", con esito in risoluzione completa o miglioramento della sintomatologia nel 50% delle segnalazioni e non ancora guarito al momento della segnalazione nel 30% dei casi.

4. Pericardite:

- sono stati inseriti complessivamente 22 nuovi casi nel corso dell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), di cui 4 insorti nel periodo e i rimanenti in altri mesi del 2022;
- non sono state osservate variazioni sostanziali del tasso di segnalazione complessivo dei casi di pericardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Comirnaty monovalente (circa 5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- il tasso di segnalazione è più elevato dopo 1^a dose (6,3 casi ogni 1.000.000 di prime dosi somministrate) rispetto alla 2^a e 3^a dose (rispettivamente, 3,6 e 3,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- la maggior parte dei casi riguarda soggetti di età compresa fra 20 e 59 anni, con una lieve maggiore frequenza di segnalazioni nel sesso femminile;
- circa il 96% dei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo i criteri di definizione di caso⁵ è riportato come grave, prevalentemente classificato come "ospedalizzazione – prolungamento dell'ospedalizzazione" e "altra condizione clinicamente rilevante", con esito in risoluzione completa o miglioramento della sintomatologia nel 50% dei casi e non ancora guarito nel 40% dei casi.

5. Paralisi periferica del nervo facciale:

- nel corso dell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), sono stati inseriti complessivamente 6 nuovi casi di paralisi periferica del nervo facciale, di cui 2 relativi a eventi insorti nel periodo e 4 ad eventi verificatisi nel 2021;
- dopo esclusione dei casi secondari ad altre condizioni che si possono manifestare con paralisi del VII nervo cranico (p. es. neuropatie dei nervi cranici), il tasso di segnalazione complessivo è di circa 5,6 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate di Comirnaty, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 30 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile;

⁴ <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>

⁵ <https://zenodo.org/record/6668895>

- la maggior parte dei casi si è verificata dopo la 1^a dose (9,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate) e più raramente dopo la 2^a dose (3,6 casi ogni 1.000.000 di dosi); dopo la 3^a dose, il tasso di segnalazione di paralisi facciale periferica è di circa 2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate;
- in circa il 70% dei casi, l'esito riportato è risoluzione completa o miglioramento del deficit.

Comirnaty bivalente BA.1

Complessivamente, sono state inserite 65 segnalazioni per il vaccino Comirnaty bivalente BA.1, con un tasso di segnalazione di 6,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 4,7-7,7). Come atteso in base ai dati di esposizione, la maggior parte di queste segnalazioni si riferisce alla 1^a dose booster (3^a dose; 17% dei casi) e alla 2^a dose booster (4^a dose; 80%) con un'età media di circa 57 anni e una frequenza maggiore nelle donne. Nel totale delle 65 schede di segnalazione inserite nella RNF, sono riportati 190 termini preferiti singoli, in parte riferiti a singoli eventi, in parte sinonimi.

Circa l'86% delle segnalazioni si riferiscono a eventi avversi non gravi e il 14% riportano almeno un evento avverso grave.

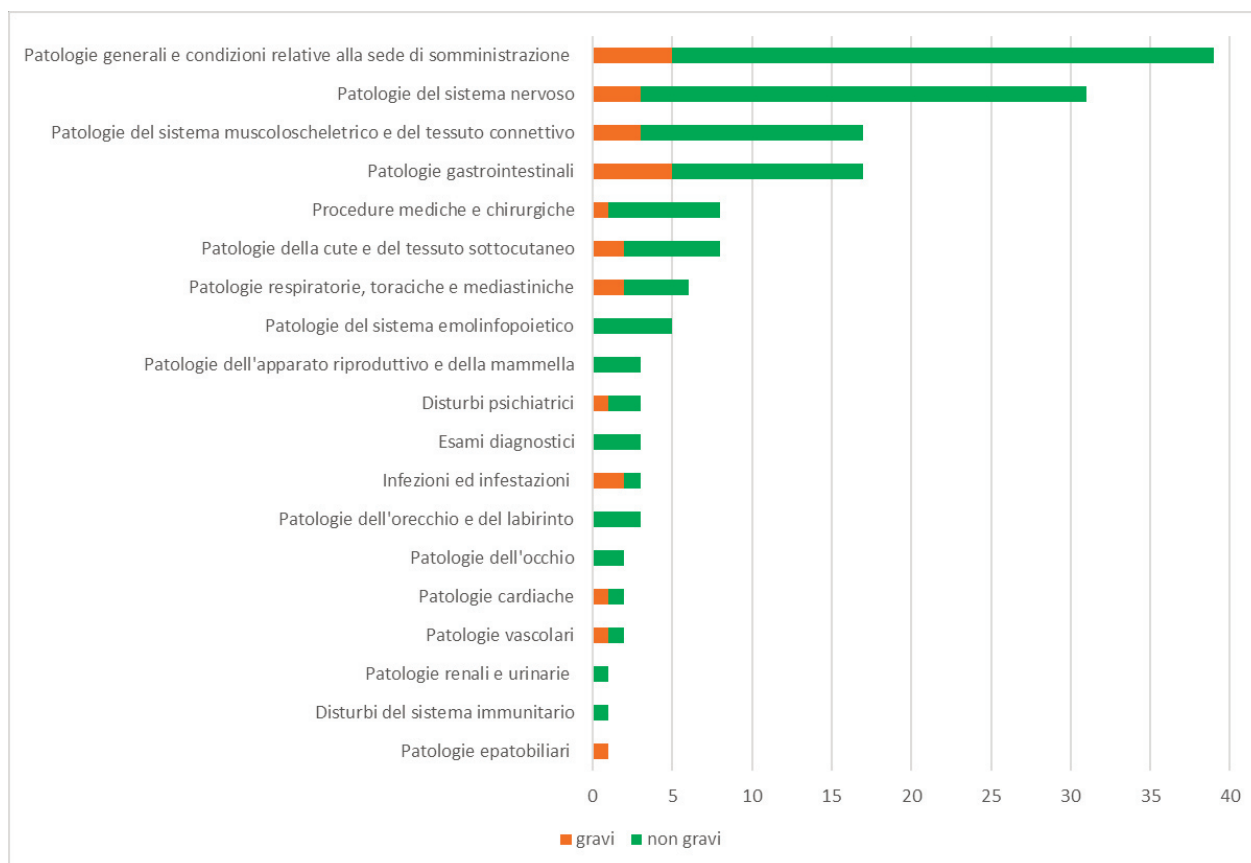
Il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato rispetto al numero di dosi e il criterio di gravità maggiormente riportato è "grave – altra condizione clinicamente rilevante" (48% delle segnalazioni gravi), senza sostanziali differenze per numero di dosi.

Il 74% circa degli eventi avversi descritti nelle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell'evento avverso, laddove in circa il 21% dei casi è riportato l'esito "non ancora guarito" al momento della segnalazione.

La maggior parte delle segnalazioni riguarda persone di età superiore ai 50 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi.

Nella Figura 8 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty bivalente BA.1 in base alla classe sistemico-organica del dizionario MedDRA.

Figura 8 – Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty bivalente BA.1 in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Nel dettaglio, il maggior numero di sospette reazioni avverse è febbre e stanchezza/astenia nell'ambito delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, per lo più classificate come non gravi e a carattere transitorio. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, rappresentate essenzialmente da cefalee di vario genere. Fra gli altri eventi avversi più frequentemente segnalati, rientrano le patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni e le patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

Una sola segnalazione presentava almeno una reazione avversa grave considerata correlabile in base all'algoritmo del WHO ed è relativa a un caso di pericardite senza coinvolgimento del miocardio, esordita 8 giorni dopo la somministrazione di Comirnaty bivalente BA.1 come 2^a dose booster (4^a dose), in un soggetto di 49 anni di età e di sesso maschile. Dalla documentazione ottenuta al follow up non emerge alcuna altra possibile causa associata all'evento e un unico fattore confondente (diabete non insulino dipendente). La reazione avversa era classificabile come livello 2 in base ai criteri di definizione di caso del Brighton Collaboration Group e già in miglioramento dopo adeguata terapia al momento della segnalazione. Al momento, questo caso risulta anche l'unico evento avverso di speciale interesse segnalato in relazione al vaccino Comirnaty bivalente BA.1.

Comirnaty bivalente BA.4-5

Complessivamente, sono state inserite 147 segnalazioni per il vaccino Comirnaty bivalente BA.4-5, con un tasso di segnalazione di 6,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 5,1-7,1). Come atteso in base ai dati di esposizione, la maggior parte di queste segnalazioni si riferisce alla 1^a dose booster (3^a dose; 14% dei casi) e alla 2^a dose booster (4^a dose; 83%), con un'età media di circa 58 anni e in assenza di una significativa differenza fra i sessi. Nel totale delle 147 schede di segnalazione inserite nella RNF, sono riportati 420 termini preferiti singoli, in parte riferiti a singoli eventi, in parte sinonimi.

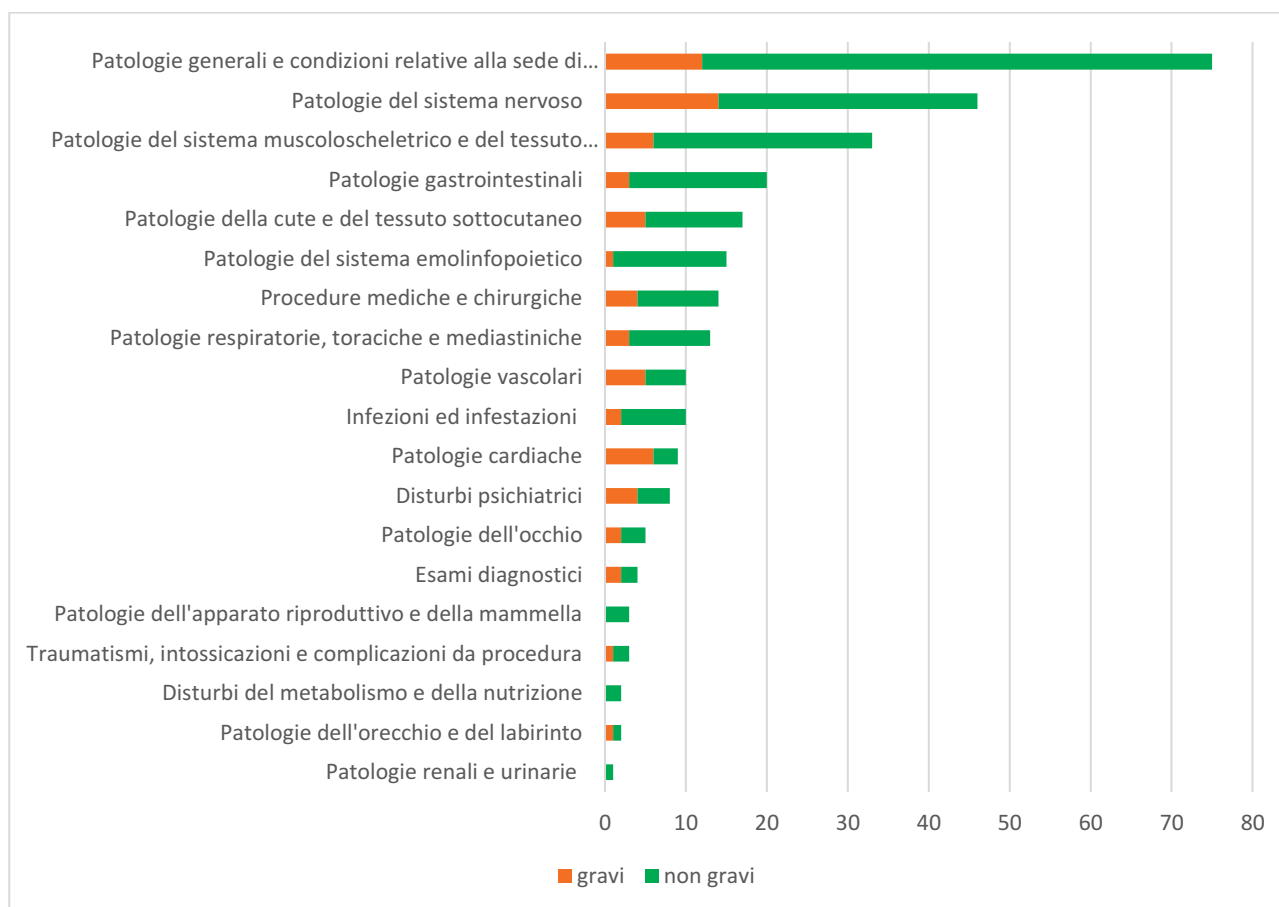
Circa il 73% delle segnalazioni si riferisce a eventi avversi non gravi e il 27% riporta almeno un evento avverso grave. Il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato rispetto al numero di dosi e il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante” (44% delle segnalazioni gravi), seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione” (32% delle segnalazioni gravi), senza sostanziali differenze per numero di dosi.

Il 71% circa degli eventi avversi descritti nelle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell'evento avverso, laddove in circa il 20% dei casi è riportato l'esito “non ancora guarito” al momento della segnalazione.

La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 40 e 69 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi.

Nella Figura 9 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty bivalente BA.4-5 in base alla classe sistemico-organica del dizionario MedDRA.

Figura 9 – Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty bivalente BA.4-5 in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Nel dettaglio, il maggior numero di sospette reazioni avverse è febbre, stanchezza/astenia e reazioni nel sito di iniezione nell'ambito delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, per lo più classificate come non gravi e a carattere transitorio. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso (prevalentemente cefalea), delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (soprattutto artralgie o mialgie diffuse) e delle patologie gastrointestinali (essenzialmente diarrea). Prendendo in considerazione tutte le segnalazioni in cui almeno una reazione avversa viene riportata come grave e considerata correlabile in base all'algoritmo del WHO, 1 segnalazione ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty è stata classificata come grave correlabile alla vaccinazione, prevalentemente in relazione alla 2^a dose booster (4^a dose). In base al criterio di gravità, il 73% di queste segnalazioni relative reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave - altra condizione clinicamente rilevante" e il 27% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione". La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 45% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 27%; nel 18% dei casi l'evento non era risolto al momento della segnalazione mentre nel 10% l'esito non è noto.

Considerato l'esiguo numero di segnalazioni che riportano almeno un evento avverso grave correlabile al vaccino Comirnaty bivalente BA.4-5, i relativi tassi di segnalazione sono poco attendibili e di scarso significato statistico. Comunque, nella maggior parte delle segnalazioni, si tratta di casi di febbre elevata con sintomatologia simil-influenzale, nausea e vomito. In 1 caso è

riportata una sincope correlata alla somministrazione del vaccino, con esito in risoluzione completa, e in 2 casi è riportata una pericardite con esito in miglioramento.

Per quanto riguarda gli eventi avversi di speciale interesse, l'esposizione a questa tipologia di vaccino aggiornato è limitata e la numerosità delle segnalazioni esigua. Non sono stati riportati casi di anafilassi/shock anafilattico. Nell'unico caso che riporta paralisi periferica del facciale, la sintomatologia esordisce prima della somministrazione delle dosi booster, temporalmente in relazione alla somministrazione di Comirnaty monovalente e pertanto è stata considerata in tale ambito. L'unico caso di miocardite segnalato si è verificato al limite della finestra temporale di rischio ed è al momento classificato come indeterminato, non essendo ancora disponibili informazioni sufficienti a stabilire il grado di certezza diagnostica e l'esclusione di altre possibili cause. È stato osservato un tasso di segnalazione di 0,8 pericarditi ogni 1.000.000 di dosi di Comirnaty bivalente BA.4-5, tutte osservate dopo 2^a dose booster (4^a dose), in soggetti di sesso maschile ed età compresa fra 60 e 80 anni. Il significato clinico di questo dato è al momento limitato, soprattutto dall'elevata incidenza di questa condizione in quella classe di età e dalla bassa esposizione a questa tipologia di vaccino.

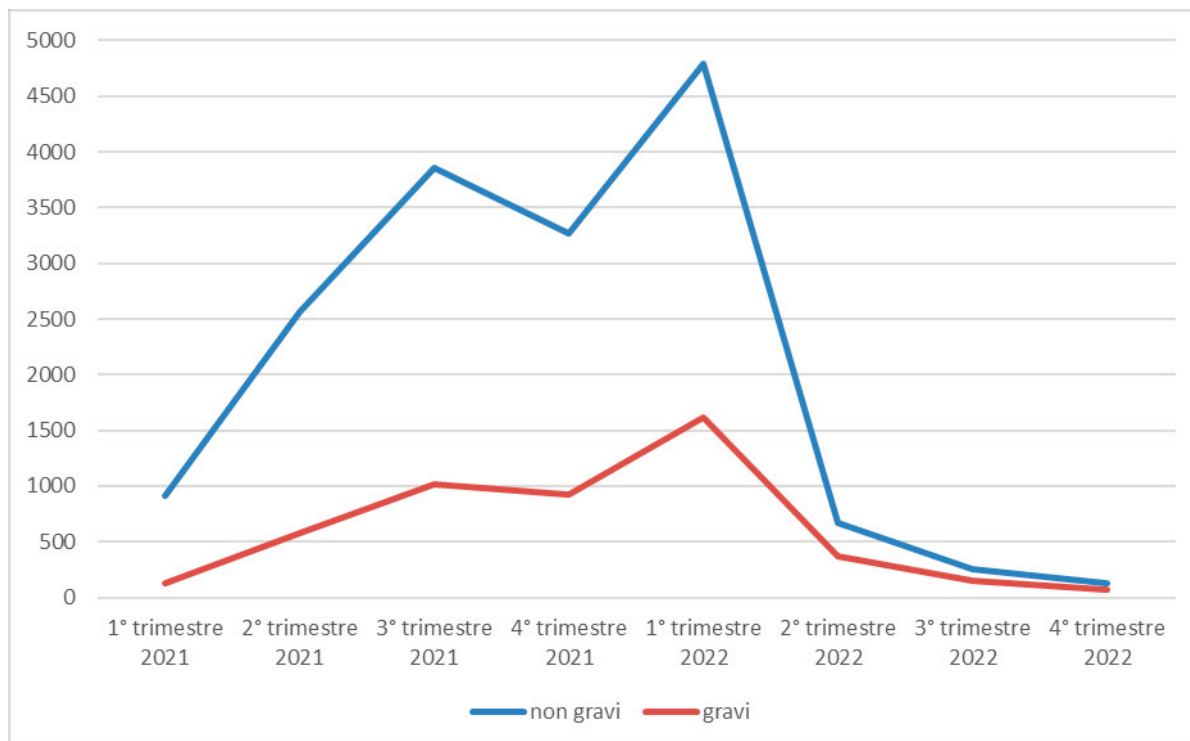
Vaccino Spikevax (Moderna)

Complessivamente, sono state inserite 21.305 segnalazioni per il vaccino Spikevax, formulazione monovalente originale, con un tasso di segnalazione di 62 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 61-63). La maggior parte di queste segnalazioni (77%) riguarda eventi avversi non gravi e una minor percentuale (23%) riporta almeno un evento avverso grave. Ogni segnalazione, infatti, può contenere più di un evento avverso e ogni evento avverso può essere definito da più di un termine preferito (termini sinonimi), per ciascuno dei quali è riportata sia la gravità che l'esito. Si evidenzia che, a seguito dell'attività di monitoraggio della qualità delle segnalazioni, la gravità è attribuibile ad almeno una reazione avversa in tutte le segnalazioni e il numero di singoli eventi senza attribuzione del criterio di gravità è inferiore all'1%.

Nel totale delle 21.305 schede di segnalazione inserite nella RNF, sono riportati 68.404 termini preferiti singoli, in parte riferiti a singoli eventi, in parte sinonimi.

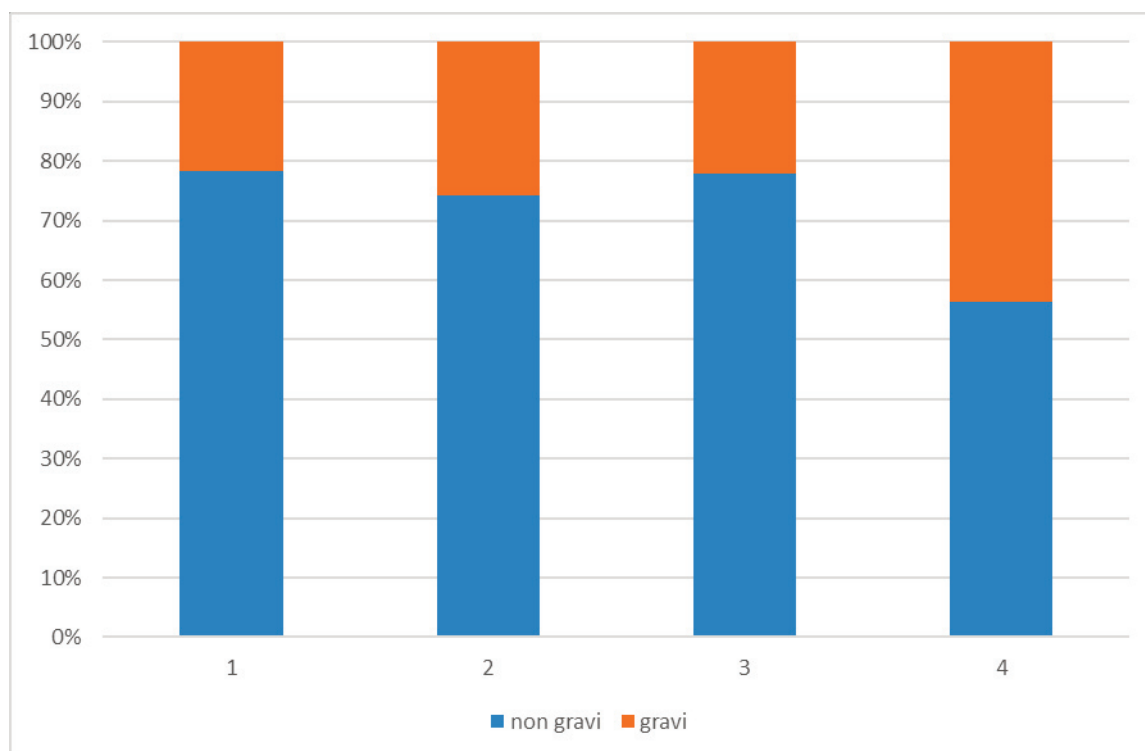
L'andamento delle segnalazioni per la formulazione monovalente originale di Spikevax risente in maniera più marcata rispetto a Comirnaty della disponibilità del vaccino e quindi dell'esposizione. Comunque, si osserva una significativa riduzione delle segnalazioni dopo il primo semestre del 2022 che interessa prevalentemente le schede relative a eventi avversi non gravi, probabilmente in relazione a una sempre maggiore conoscenza della tipologia e della frequenza degli eventi avversi maggiormente noti (Figura 10).

Figura 10 – Andamento delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax monovalente in base alla gravità



Il rapporto fra eventi avversi gravi e non gravi resta sostanzialmente invariato rispetto al numero di dosi (Figura 11). I dati relativi alla 2ª dose booster (4ª dose) con Spikevax monovalente sono limitati a poche decine di segnalazioni, in relazione alla bassa esposizione, pertanto poco significativi.

Figura 11 – Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax in base alla gravità e al numero di dose

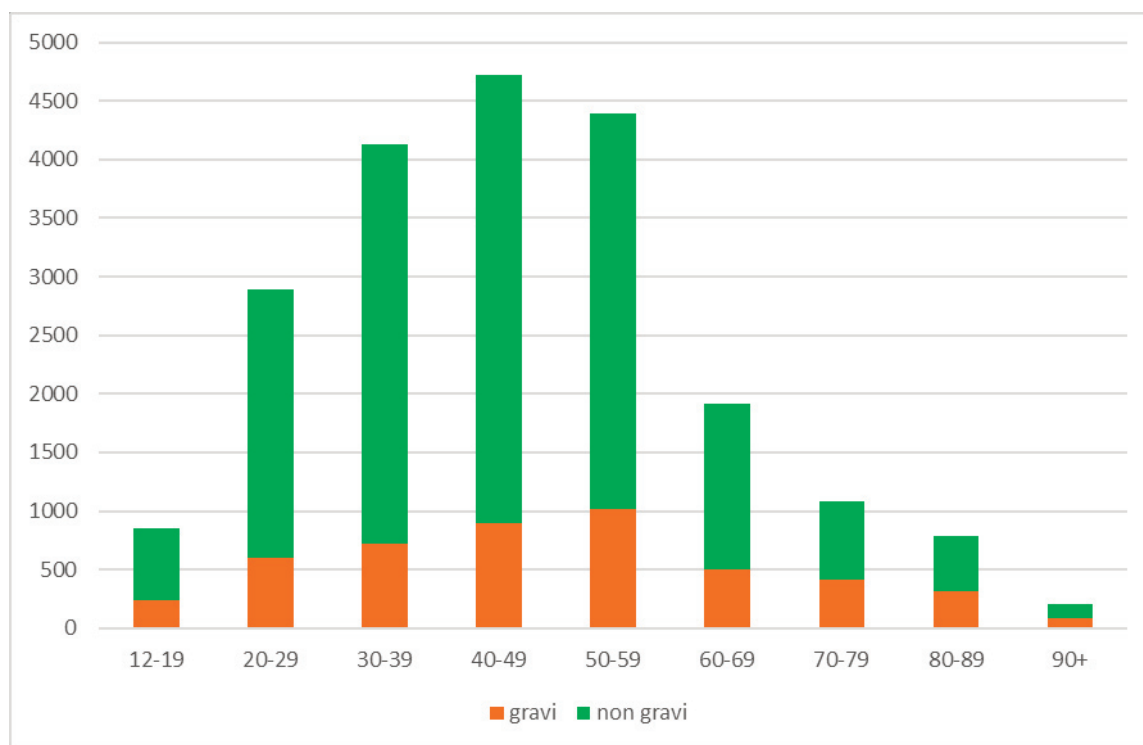


Come già evidenziato nei precedenti Rapporti, il criterio di gravità maggiormente riportato è “grave – altra condizione clinicamente rilevante” (46% degli eventi gravi), seguito da “grave – ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” (29% delle segnalazioni gravi), senza sostanziali differenze per numero di dose.

Il 60% circa degli eventi avversi descritti nelle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell’evento avverso, laddove in circa il 33% dei casi è riportato l’esito “non ancora guarito” al momento della segnalazione.

La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da adolescenti e grandi anziani (Figura 12). L’andamento delle segnalazioni della fascia d’età pediatrica è del tutto sovrapponibile a quanto finora descritto nei precedenti Rapporti sia in termini di tasso di segnalazione che di tipologia di eventi.

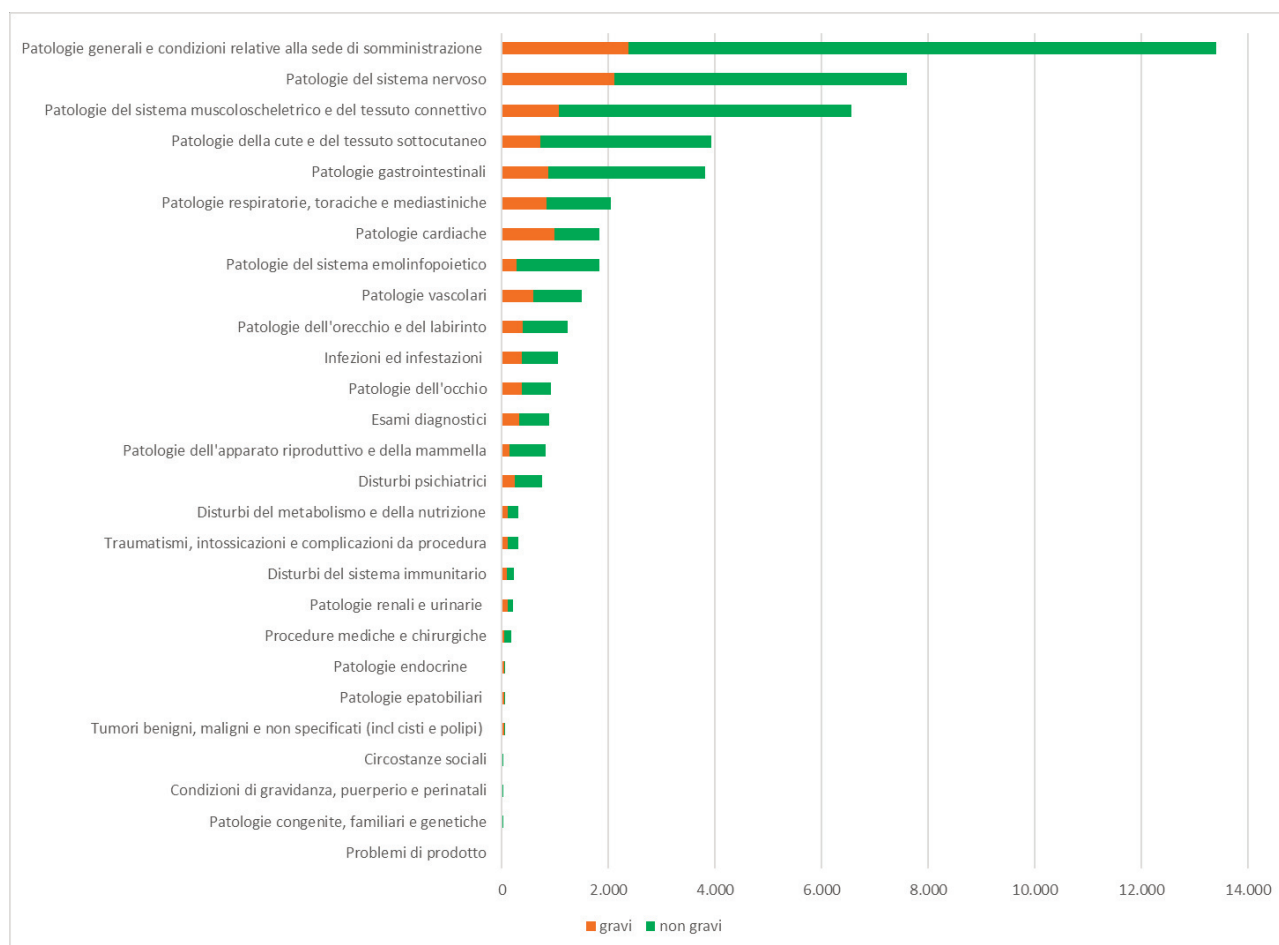
Figura 12 – Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Spikevax monovalente per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose



Nella Figura 13 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Spikevax monovalente in base alla classe sistemico-organica del dizionario MedDRA, che non mostra sostanziali differenze rispetto a quanto riportato nei precedenti Rapporti.

Complessivamente, il maggior numero di sospette reazioni avverse rientra nell'ambito delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione ed è relativo a reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia, per lo più classificate come non gravi e a carattere transitorio. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, rappresentate essenzialmente da parestesie agli arti di durata limitata, cefalee di vario genere e capogiri o vertigini. Rientrano, infine, fra gli altri eventi avversi più frequentemente segnalati le patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni e le patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea. Relativamente frequenti sono le segnalazioni in cui i sintomi muscolo-scheletrici si associano alla febbre, alla cefalea e ai sintomi gastro-intestinali, in un quadro sindromico simil-influenzale a carattere transitorio.

Figura 13 – Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax monovalente in base alla classe sistemico-organica (SOC)



Eventi avversi gravi correlabili a Spikevax monovalente

Prendendo in considerazione tutte le segnalazioni in cui almeno una reazione avversa viene riportata come grave e considerata correlabile in base all'algoritmo del WHO, non si osserva alcuna modifica del tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi correlabili rispetto al precedente Rapporto (4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate), senza sostanziali variazioni per numero di dose (6,5 ogni 100.000 prime dosi; 4,5 ogni 100.000 seconde dosi; 1,5 ogni 100.000 terze dosi; 1 ogni 100.000 quarte dosi). In base al criterio di gravità, come già riportato nel precedente Rapporto, il 60% delle reazioni gravi correlabili è stato inserito come "grave - altra condizione clinicamente rilevante", il 28% come "grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" e il restante 12% come altri criteri di gravità. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 32% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 30%.

Il più frequente evento avverso grave correlabile segnalato è la sindrome simil-influenzale, classificata come "altra condizione clinicamente rilevante" e caratterizzata dall'associazione di iperpiressia, cefalea, astenia e dolori muscolari e articolari diffusi (circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Meno frequentemente vengono riportati i sintomi gastrointestinali come diarrea e vomito (spesso associati fra loro) e le parestesie agli arti che, per intensità o durata, hanno determinato la necessità di accertamenti, entrambi con una frequenza di circa 1,2 casi ogni 100.000 dosi.

Come per il vaccino monovalente Comirnaty, gli eventi avversi di speciale interesse che sono risultati associati al vaccino monovalente Spikevax hanno una frequenza da rara a molto rara e possono avere una frequenza variabile a seconda del numero di dose e/o delle classi di età.

1. Anafilassi:

- nel corso dell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), non sono stati inseriti nuovi casi di anafilassi secondo i criteri di definizione di caso utilizzati nei Rapporti precedenti;
- il tasso di segnalazione complessivo per anafilassi/shock anafilattico resta pertanto invariato rispetto al precedente Rapporto e si attesta intorno a 2 casi per 1.000.000 di dosi somministrate, con un'età media di circa 45 anni e una netta prevalenza nel sesso femminile (F: 81%; M: 17,6%; non noto: 1,4%); la maggior parte dei casi è riportati come grave, con esito in risoluzione completa o miglioramento;
- più della metà dei casi si è verificato dopo la prima dose del vaccino con un tasso di segnalazione di circa 6 casi ogni milione di prime dosi somministrate;
- più raramente si sono verificati episodi di anafilassi dopo la seconda (1,6 casi ogni milione di seconde dosi somministrate) e la terza dose (1 caso ogni milione di seconde dosi somministrate); un'anamnesi positiva per diatesi allergica è stata osservata in circa il 2% dei casi verificatisi dopo una dose successiva (2^a o 3^a dose); in nessuna di queste segnalazioni erano riportate reazioni dopo la 1^a dose.

2. Parestesie:

- dopo esclusione dei casi associati ad altre condizioni che si possono manifestare con parestesie (p. es. polineuropatie), il tasso di segnalazione per le parestesie è di circa 3 casi ogni 100.000 dosi, con un'età media di circa 44 anni e una netta prevalenza nel sesso femminile (F: 71%; M: 28 %; non noto: 1%);
- il 71,2% dei casi di parestesie non associate ad altre condizioni è stato classificato come non grave (2 casi ogni 100.000 dosi), con esito in risoluzione completa o miglioramento in più del 70% delle segnalazioni, mentre il 28,8% è riportato come grave (1 caso ogni 100.000 dosi), con esito in risoluzione completa o miglioramento in più del 70% dei casi;
- la maggior parte delle segnalazioni è stata effettuata dopo la 1^a dose (65% circa) e più raramente dopo la 2^a e 3^a dose (rispettivamente, 17% e 18%).

3. Miocardite:

- complessivamente, sono state inserite 2 segnalazioni di miocardite nell'ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), di cui 1 caso insorto nel periodo e 1 caso insorto a marzo 2022; in entrambi i casi, la sintomatologia è insorta dopo un periodo di tempo piuttosto ampio dalla somministrazione del vaccino (2 mesi in un caso e 8 mesi in un altro caso), per cui si è in attesa di ulteriori informazioni per la definizione di caso e la valutazione dell'eventuale nesso di causalità;
- il tasso di segnalazione complessivo dei casi di miocardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Spikevax monovalente resta comunque invariato e si attesta intorno a circa 4 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, in linea con le precedenti valutazioni;

- il tasso di segnalazione è maggiore dopo la 2^a dose (7,2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate) rispetto alla 1^a (6,8 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate), a fronte di un'effettiva riduzione della frequenza di segnalazione dopo 3^a dose (1,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- si conferma un più elevato tasso di segnalazione nella classe di età compresa fra 12 e 39 anni, indipendentemente dal numero di dose e in particolar modo nei maschi;
- circa il 95% dei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo il Brighton Collaboration Group è riportato come grave, prevalentemente classificato come “ospedalizzazione – prolungamento dell’ospedalizzazione”, con esito in risoluzione completa o miglioramento della sintomatologia nel 60% delle segnalazioni, non ancora guarito al momento della segnalazione nel 32% dei casi e altri esiti nel restante 8% dei casi.

4. Pericardite:

- sono stati inseriti complessivamente 6 nuovi casi nel corso dell’ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), di cui 2 insorti nel periodo e i rimanenti 4 nel trimestre precedente;
- non sono state osservate variazioni sostanziali del tasso di segnalazione complessivo dei casi di pericardite clinicamente definita dopo vaccinazione con Spikevax monovalente (circa 5,3 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- il tasso di segnalazione non è significativamente diverso dopo 1^a e 2^a dose (rispettivamente, 5,5 e 5,3 casi ogni 1.000.000 di prime dosi somministrate) e si riduce significativamente dopo 3^a dose (2,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- la maggior parte dei casi riguarda soggetti di età compresa fra 30 e 60 anni, senza significative differenze fra i sessi;
- circa il 60% dei casi classificabili come livello di certezza 1-4 secondo il Brighton Collaboration Group è riportato come grave, prevalentemente classificato come “ospedalizzazione – prolungamento dell’ospedalizzazione” e “altra condizione clinicamente rilevante”, con esito in risoluzione completa o miglioramento della sintomatologia in più del 65% dei casi.

5. Paralisi periferica del nervo facciale:

- nel corso dell’ultimo trimestre del 2022 (periodo 26/09-26/12/2022), non sono stati inseriti nuovi casi di paralisi periferica del nervo facciale;
- dopo esclusione dei casi secondari ad altre condizioni che si possono manifestare con paralisi del VII nervo cranico (p. es. neuropatie dei nervi cranici), il tasso di segnalazione complessivo è di circa 6 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate di Comirnaty, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 30 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile;
- la maggior parte dei casi si è verificata dopo la 1^a dose (7 casi ogni 1.000.000 di prime dosi somministrate), più raramente dopo la 2^a dose (5,3 casi ogni 1.000.000 di seconde dosi) e ancora meno dopo la 3^a dose (2,7 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate);
- in circa il 75% dei casi, l’esito riportato è risoluzione completa o miglioramento del deficit.

Spikevax bivalente BA.1 e BA.4-5

Complessivamente, sono state inserite 3 segnalazioni per il vaccino Spikevax bivalente BA.1 e 2 segnalazioni per il vaccino Spikevax bivalente BA.4-5, verosimilmente in relazione alla bassa esposizione a entrambi i vaccini per una minore disponibilità. Pertanto, i tassi di segnalazione al momento sono poco attendibili, attestandosi comunque intorno a circa 7 segnalazioni ogni 100.000 dosi. Le 3 segnalazioni per Spikevax bivalente BA.1 sono non gravi, caratterizzate da febbre in 2 casi e cefalea in 1 caso, in 2 femmine e 1 maschio di età > 55 anni. Le due segnalazioni per il vaccino Spikevax bivalente BA.4-5 sono riportate come grave in un caso di iperpiressia in un maschio di 66 anni e come non grave in un caso di fastidio addominale

Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Considerata la progressiva riduzione delle dosi somministrate nel tempo, nessuna delle quali effettuata nel trimestre 26/09/2022 – 26/12/2022, la distribuzione dei sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con il vaccino Vaxzevria non ha subito modificazioni rispetto a quella riportata nei precedenti Rapporti. Nell'ultimo trimestre sono state inserite 87 segnalazioni nella RNF, di cui nessuna riferita al quarto trimestre 2022 ma a periodi precedenti (prevalentemente 2021) e le sospette reazioni avverse riportate sono in linea con il profilo di sicurezza del vaccino descritto nei precedenti Rapporti.

Jcovden (ex-COVID-19 Vaccino Janssen)

Nell'ultimo trimestre, risultano somministrate 109 dosi di vaccino Jcovden e sono state inserite 10 nuove segnalazioni di evento avverso, tutte insorte in periodi precedenti e riferite a vaccinazioni effettuate nel 2021, laddove l'informazione è presente. Considerata l'esigua esposizione a questo vaccino e la mancanza di segnalazioni riferite a eventi osservati nel trimestre 26/09/2022 – 26/12/2022, i tassi di segnalazione e la distribuzione per tipologia dei sospetti eventi avversi è sovrapponibile ai precedenti Rapporti.

Nuvaxovid

Complessivamente, sono state inserite in RNF 4 segnalazioni di evento avverso dopo somministrazione del vaccino Nuvaxovid, tutte insorte in periodi precedenti all'ultimo trimestre 2022 nel quale sono state somministrate solo dieci dosi alla popolazione elegibile. Le reazioni erano in tre casi non gravi, con eventi attesi e comuni, e in un caso è stato riportato un evento fatale per uno shock emorragico che è stato valutato come non correlabile alla vaccinazione.

Considerata l'esigua esposizione a questo vaccino e la mancanza di segnalazioni riferite a eventi osservati nel trimestre 26/09/2022 – 26/12/2022, i tassi di segnalazione e la distribuzione per tipologia dei sospetti eventi avversi è sovrapponibile ai precedenti Rapporti.

Vaccini anti-COVID-19 e vaccinovigilanza di genere: analisi dei dati per sesso nel biennio 2021-2022

(a cura dei Centri Regionali di Farmacovigilanza delle Regioni Emilia Romagna e Basilicata)

Il sesso conta? Sesso e genere in medicina

Il sesso biologico è determinato al momento della fecondazione dalle caratteristiche genetiche; tuttavia, è ormai noto che le differenze tra il maschio e la femmina vanno ben oltre l'apparato sessuale e l'apparenza fisica. È stato ampiamente dimostrato che a livello cellulare numerosi determinanti (genetici, epigenetici, ormonali e ambientali) sono alla base delle differenze tra maschi e femmine. Si passa, quindi, da un concetto relativo alle differenze di tipo biologico, legate al "sesso", a uno più complesso che include tutte le implicazioni sociali, psicologiche, politiche e culturali della persona, nonché ambientali, che identifica le cosiddette differenze di "genere".

Il "sesso" e il "genere" non sono pertanto più concetti separati, ma componenti di un processo unificato che è la conseguenza di modificazioni dell'espressione dei geni da esperienze individuali. Nasce da tali concetti la medicina di genere (MdG) o, meglio, la medicina genere-specifica, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso), socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona⁶.

Il sesso e i fattori correlati al genere sono considerati come importanti modulatori sia del rischio di malattia sia della risposta a trattamenti farmacologici in relazione a volumi di distribuzione plasmatici, livelli degli ormoni sessuali, attività degli enzimi e meccanismi mediati dal sistema immunitario (come, ad esempio, nel caso delle vaccinazioni), con differenza nell'ampiezza delle risposte tra gli individui^{7, 8}.

In particolare, gli estrogeni hanno un'attività modulatoria rafforzando la risposta immunitaria, mentre il testosterone e il progesterone hanno un effetto complessivo soppressivo sul sistema immunitario⁹.

Anche i fattori genetici sono collegati al dimorfismo sessuale nella risposta immunologica. Il sesso biologico è determinato dalla coppia di "cromosomi sessuali": le femmine posseggono due cromosomi X, i maschi un cromosoma X e un cromosoma Y. Ci sono circa 10 volte più geni sul cromosoma X che sul cromosoma Y, inclusa una grande proporzione di geni che codificano per proteine immuno-correlate. Le femmine, portando due cromosomi X, hanno quindi una maggiore espressione di questi geni e proteine immuno-correlati¹⁰.

⁶ <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/cosa-e>

⁷ https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2490_allegato.pdf

⁸ Legato MJ, Johnson PA, Manson JE. Consideration of Sex Differences in Medicine to Improve Health Care and Patient Outcomes. JAMA. 2016 Nov 8;316(18):1865-1866. doi: [10.1001/jama.2016.13995](https://doi.org/10.1001/jama.2016.13995). PMID: 27802499.

⁹ Ruggieri A., Malorni W., Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. Ital J Gender-Specific Med. 2016; 2(3): 93-98

¹⁰ Jensen A, Stromme M, Moyassari S, Chadha AS, Tartaglia MC, Szoek C, Ferretti MT. COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and safety. Contemp Clin Trials. 2022 Apr;115:106700. doi: [10.1016/j.cct.2022.106700](https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106700). Epub 2022 Feb 8. PMID: 35149232; PMCID: PMC8824304.

Sesso e genere nella malattia da COVID-19

In relazione all'infezione da SARS-CoV-2, mentre le caratteristiche cliniche mostrano che la suscettibilità all'infezione da COVID-19 è ugualmente probabile tra maschi e femmine, i risultati clinici mostrano che i maschi sperimentano una gravità e una mortalità più elevate per l'infezione da COVID-19 rispetto alle femmine. L'ingresso del Coronavirus nelle cellule dell'organismo dipende dal recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e dalla serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2). Pertanto, le differenze basate sul sesso nell'espressione del recettore ACE2 e del TMPRSS2 possono giustificare la variabilità nella gravità e nella mortalità da Coronavirus, oltre alle differenze, sempre basate sul sesso, determinate dalle differenti risposte immunologiche¹¹. Infine, la variabilità negli esiti clinici delle infezioni da SARS-CoV-2 tra uomini e donne può essere conseguente alle differenze di genere nei comportamenti, come il fumo, e alla prevalenza di comorbidità¹².

Alcune delle persone che hanno sviluppato la malattia COVID-19 possono soffrire di sintomi variabili e debilitanti per molti mesi dopo l'infezione iniziale ("Long COVID"), caratterizzati da stanchezza persistente, mal di testa, mancanza di respiro, anosmia (perdita dell'olfatto), debolezza muscolare, febbre, disfunzione cognitiva (brain fog), tachicardia, disturbi intestinali e manifestazioni cutanee¹³. Il danno d'organo causato da un'eccessiva risposta infiammatoria attivata dal virus, l'età avanzata, un indice di massa corporea alto e una reazione autoimmune indotta dal virus potrebbero essere responsabili dei sintomi del Long COVID¹⁴.

L'ipotesi autoimmune potrebbe giustificare la più elevata incidenza di questa sindrome nel sesso femminile: le donne sembrano avere il doppio delle probabilità di sviluppare il Long COVID rispetto agli uomini, ma solo fino a circa 60 anni, quando il livello di rischio diventa simile¹⁵.

In conclusione, l'outcome del COVID-19 acuto è più severo nel sesso maschile, ma le reazioni autoimmuni sono più frequenti nel sesso femminile¹⁶.

Sesso e genere nella risposta alla vaccinazione

A più di 2 anni dall'inizio della pandemia da COVID-19, il genere rimane emarginato dalla disponibilità dei dati riferiti all'offerta vaccinale. A titolo di esempio, dei 157 Paesi che hanno riferito all'OMS informazioni relative alla copertura da vaccino anti-COVID-19 nell'aprile 2022, solo 21 (13%) hanno fornito dati disaggregati per sesso¹⁷.

¹¹ Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. Nat Med. 2021 Jan;27(1):28-33..

¹² Mukherjee S et al. Is COVID-19 Gender-sensitive? J Neuroimmune Pharmacol. 2021 Mar;16(1):38-47. doi: [10.1007/s11481-020-09974-z](https://doi.org/10.1007/s11481-020-09974-z). Epub 2021 Jan 6.

¹³ Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. JAMA. 2022 Oct 25;328(16):1604-1615. doi: [10.1001/jama.2022.18931](https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931).

¹⁴ Sudre CH et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: [10.1038/s41591-021-01292-y](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y). Epub 2021 Mar 10. Erratum in: Nat Med. 2021 Jun;27(6):1116.

¹⁵ Bai F et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):611.e9-611.e16. doi: [10.1016/j.cmi.2021.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.002). Epub 2021 Nov 9.

¹⁶ <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-genere-long-covid>

¹⁷ Nassiri-Ansari T, Atuhebwe P, Ayisi AS, Goulding S, Johri M, Allotey P, Schwalbe N. Shifting gender barriers in immunisation in the COVID-19 pandemic response and beyond. Lancet. 2022 Jul 2;400(10345):24. doi: [10.1016/S0140-6736\(22\)01189-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01189-8). PMID: 35780789; PMCID: PMC9246460.

In via generale le donne sviluppano risposte immunitarie innate e acquisite, sia umorali che cellulo-mediate, più intense rispetto agli uomini. Questo si riflette sia in una maggiore protezione verso le malattie infettive, sia in una diversa risposta ai vaccini, raggiungendo titoli di anticorpi più elevati, anche se detti privilegi immunitari tendono a perdersi dopo la menopausa, quando l'ambiente ormonale varia sostanzialmente⁹.

Le donne segnalano più spesso reazioni avverse, probabilmente per una maggiore attenzione al proprio stato di salute, un'attitudine alla segnalazione e per la possibile influenza di fattori biologici, ormonali e genetici citati in premessa^{18, 19}.

Analisi dei dati di farmacovigilanza per sesso nel biennio 2021-2022

L'analisi dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza è relativa all'intero biennio di campagna vaccinale 2021-2022 (dal 26/12/2020 al 26/12/2022) e comprende 140.595 segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino anti-COVID-19, di cui 139.694 (99,4% del totale) riportano l'informazione relativa al sesso e 901 segnalazioni (0,6% del totale) no, per cui sono state escluse dalle analisi riportate di seguito. La distribuzione di questi ultimi casi è peraltro omogenea nelle tre aree geografiche (nord, centro, sud).

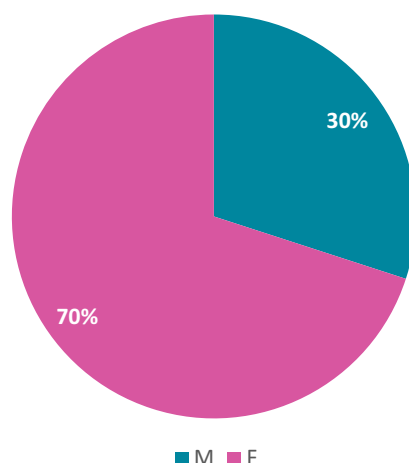
Circa l'1,6% (n. 2.202) del totale delle segnalazioni oggetto di analisi (n. 139.694) non riporta l'informazione relativa alla regione di appartenenza e sono state, pertanto, escluse dalle analisi dei dati effettuate per area geografica.

In termini assoluti e indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata, il 70% dei casi (n. 97.318 schede di segnalazione) riguarda le donne, mentre il 30% (42.376) riguarda gli uomini (Figura 14). Tali dati sono congruenti con quanto riportato sopra, relativamente alla maggiore attitudine da parte delle donne alla segnalazione delle sospette reazioni avverse in relazione ai diversi fattori biologici e attitudinali.

¹⁸ Nachtigall I et al. Effect of gender, age and vaccine on reactogenicity and incapacity to work after COVID-19 vaccination: a survey among health care workers. BMC Infect Dis. 2022 Mar 26;22(1):291.

¹⁹ Ministero della Salute, Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018). 2019.

Figura 14 – Distribuzione delle segnalazioni per sesso, indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla dose



Questa differenza non sembra essere attribuibile a una diversa esposizione ai vaccini. Sul totale delle 144.354.770 dosi di vaccino anti-COVID-19 somministrate nel biennio, infatti, la somministrazione di questi vaccini ha raggiunto complessivamente un rapporto pressoché pari tra i due sessi; detta distribuzione risulta omogenea nelle tre aree geografiche considerate (Tabella 3). Si segnala che i dati riportati in tabella non considerano le 2.682 somministrazioni (0,002% del totale) che non riportano l'attribuzione relativa al sesso e le 319.237 somministrazioni, per le quali non è disponibile l'informazione relativa alla regione di provenienza, pertanto non considerate nell'analisi dei dati per sesso.

Tabella 3 – Distribuzione del numero delle somministrazioni di vaccini anti-COVID-19 per sesso e area geografica

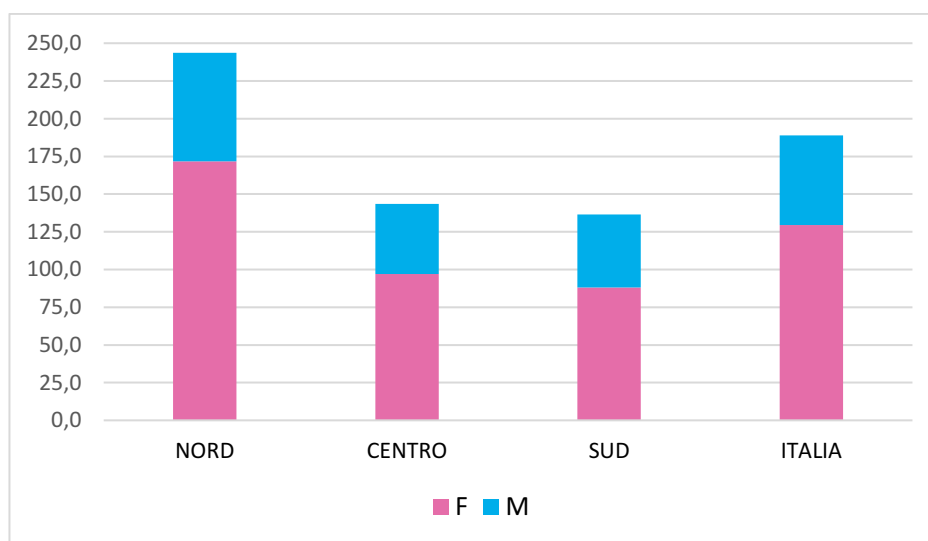
	NORD	% sul totale	CENTRO	% sul totale	SUD	% sul totale	TOTALE	% sul totale
F	35.085.977	51,2	15.080.968	52,0	23.927.849	51,5	74.094.794	51,4
M	33.442.914	48,8	13.939.038	48,0	22.556.105	48,5	69.938.057	48,6
TOT	68.528.891	100	29.020.006	100	46.483.954	100	144.032.851	100

La stessa differenza fra i sessi osservata in termini di numeri assoluti di segnalazioni inserite si riscontra nell'analisi dei tassi di segnalazione complessivi, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata, che corrisponde a 129,6 eventi avversi ogni 100.000 dosi di vaccino nelle femmine e 59,3 nei maschi (Tabella 4; Figura 15).

Tabella 4 – Distribuzione del tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse per sesso e area geografica italiana

Sesso del cittadino	NORD		CENTRO		SUD		ITALIA	
	N. schede di ADR	Tasso (ADR/100.000 dosi vaccino)	N. schede di ADR	Tasso (ADR/100.000 dosi vaccino)	N. schede di ADR	Tasso (ADR/100.000 dosi vaccino)	N. schede di ADR	Tasso (ADR/100.000 dosi vaccino)
F	60.229	171,7	14.619	96,9	21.142	88,36	95.990	129,6
M	24.054	71,9	6.490	46,6	10.958	48,58	41.502	59,3

Figura 15 – Distribuzione del tasso di segnalazione di sospette reazioni avverse per sesso e area geografica italiana



L'analisi per tipologia di vaccino, indipendentemente dalla dose somministrata ha evidenziato che, a fronte di un rapporto pari tra i sessi nelle dosi di vaccino somministrate, il rapporto tra i tassi di segnalazione nei due sessi è pari a circa 2:1 a favore delle femmine, soprattutto per i vaccini disponibili da più tempo, mentre negli altri casi il numero più contenuto di somministrazioni potrebbe non consentire confronti rappresentativi (Tabella 5).

Tabella 5 – Numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse e relativo tasso per sesso e tipologia di vaccino

TIPOLOGIA DI VACCINO	N. SEGNALAZIONI		TASSO DI SEGNALAZIONE	
	F	M	F	M
COMIRNATY	66.074	26.275	137,3	58,7
VAXZEVRIA (EX COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA)	16.372	7.667	254,8	133,4
SPIKEVAX (EX COVID-19 VACCINE MODERNA)	13.682	7.414	80,1	43,2
JCOVDEN (EX VACCINO COVID-19 JANSSEN)	905	843	140,5	97,6
NUVAXOVID	102	49	453,0	231,9
COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5	79	67	6,2	5,9
COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.1	48	16	8,7	3,2
SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.1	2	1	8,9	4,5
SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON BA.4-5	-	2	-	28,8
TOTALE	97.264	42.334	131,2	60,3

In merito alla gravità, a livello nazionale, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione, l'81,3% (n. 113.586) delle segnalazioni inserite nei due anni in esame è riferita a eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 79/100.000 dosi somministrate, e il 18,7% (n. 26.108) a eventi avversi gravi, con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate.

L'approfondimento sul tasso di segnalazione per sesso e gravità, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione, mostra che nel sesso femminile il tasso di segnalazione delle sospette reazioni avverse non gravi è pari a 5,1 volte il numero di quelle gravi, mentre nel sesso maschile il rapporto è pari a 3,3 volte (Figura 16).

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso e fascia d'età, indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla dose somministrata, si evidenzia innanzitutto che non ci sono segnalazioni in bambini con età inferiore ai 5 anni, in quanto, pur essendo autorizzati, i vaccini Comirnaty e Spikevax non sono ancora utilizzati per il ciclo primario in questa classe di età nel periodo oggetto del presente Rapporto.

I tassi di segnalazione per sesso tendono a essere sovrapponibili tra loro nei soggetti di età < 19 anni, per i quali presumibilmente la segnalazione è a cura di adulti (genitori/pediatr/ operatori sanitari), laddove il divario femmine/maschi aumenta con l'aumentare dell'età raggiungendo un apice nelle fasce medie (30-50 anni), per poi ridursi notevolmente dopo i 70 anni (Figura 17). La maggiore differenza di segnalazione tra i sessi si registra nella fascia d'età 40-49 anni, dove il tasso di segnalazione nelle femmine è 2,7 volte maggiore rispetto a quello osservato nei maschi. In tal senso, non sono state osservate significative differenze in termini di gravità degli eventi avversi segnalati per sesso e fascia di età e il tasso di segnalazione degli eventi non gravi è costantemente più elevato rispetto a quello degli eventi gravi (Figura 18).

Figura 16 – Tasso di segnalazione per sesso, gravità e area geografica

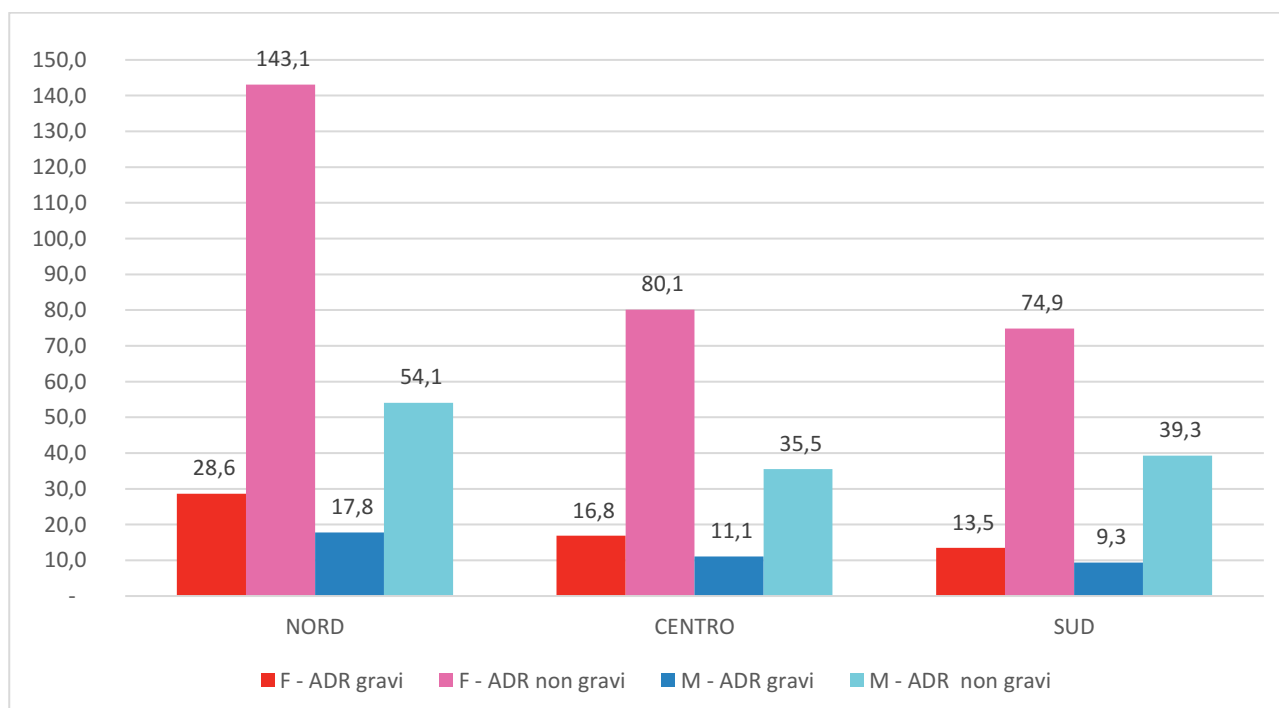


Figura 17 – Tasso di segnalazione per sesso e fascia di età

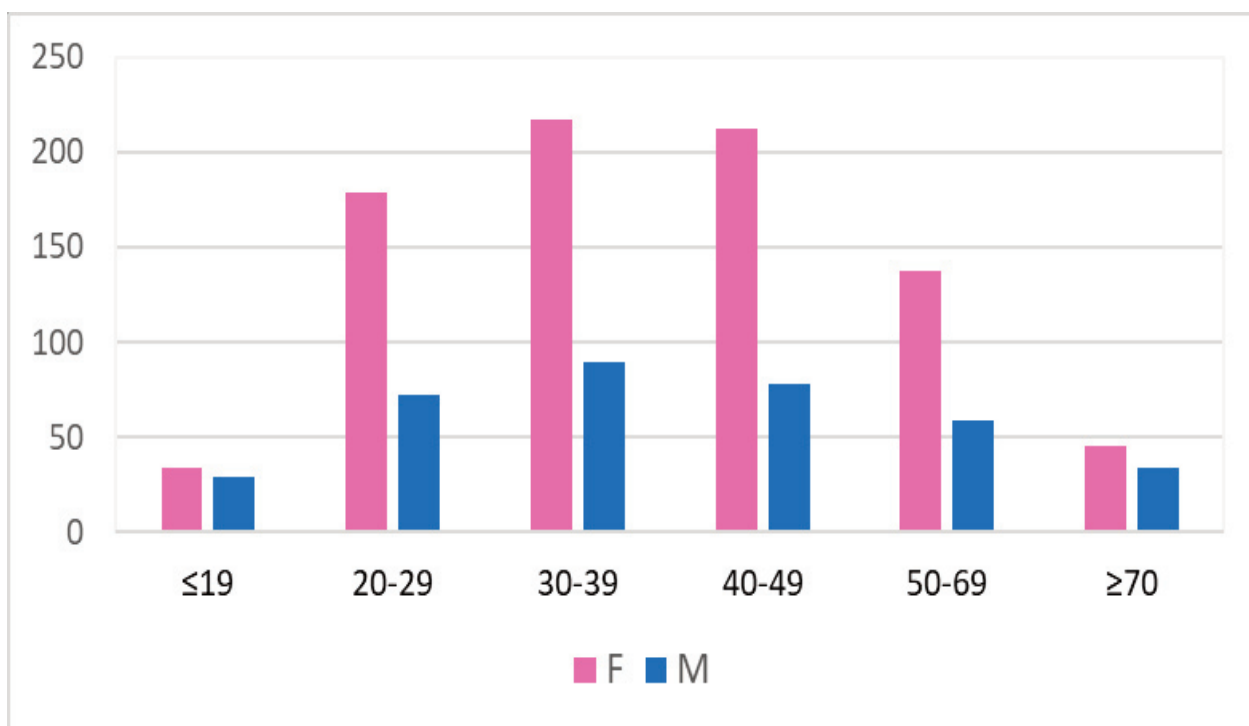
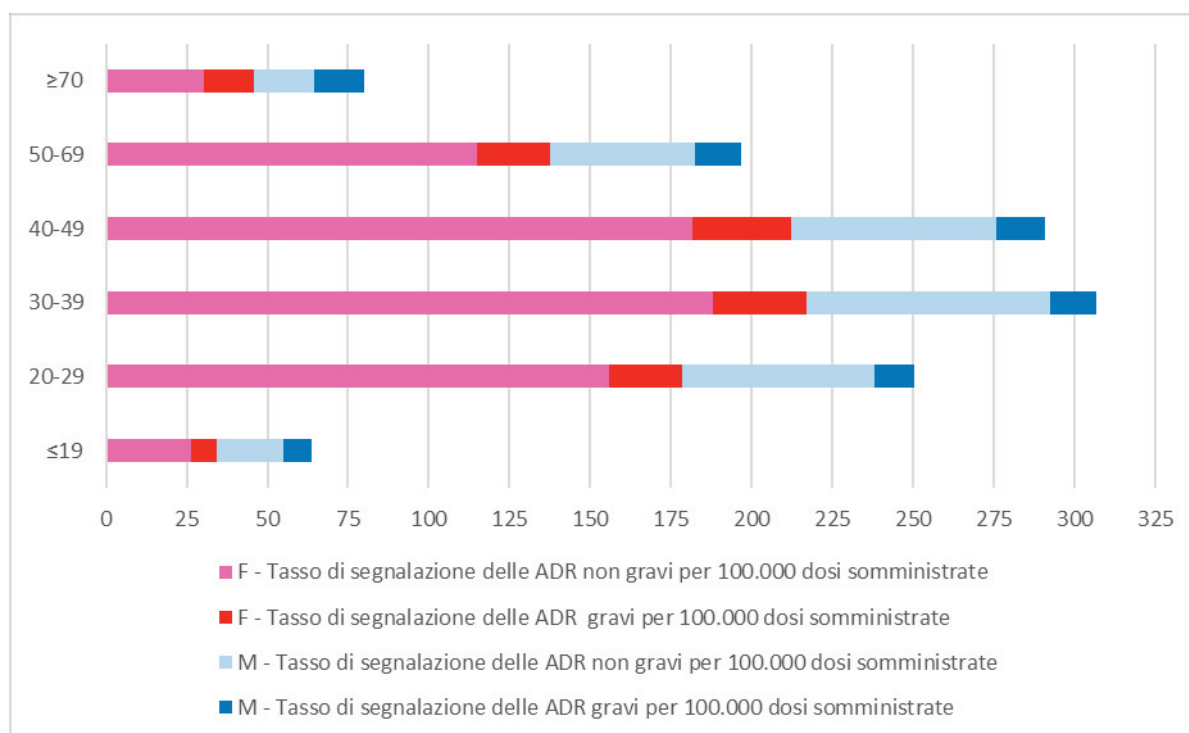


Figura 18 – Tasso di segnalazione per sesso e fascia di età in base alla gravità



In merito alla tipologia di evento segnalato, indipendentemente dal numero di dose somministrate, dalla gravità e dalla relazione causale con la vaccinazione, l'analisi per classe sistemico-organica e sesso non ha evidenziato differenze significative fra i due sessi nell'ambito dei singoli vaccini (Figure 19, 20, 21, 22 e 23).

Per ciascun vaccino, le sospette reazioni avverse più frequentemente segnalate rientrano nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, soprattutto piressia, dolore in sede di iniezione, stanchezza, astenia, brividi, malessere, seguite dalle patologie del sistema nervoso, prevalentemente cefalea e parestesie, dalle patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, per la maggior parte dolori muscolari e articolari e dalle patologie gastrointestinali, in genere nausea, diarrea e vomito.

Per approfondimenti sulle tipologie di eventi avversi si rinvia alle relative sezioni del presente Rapporto.

Figura 19 – Distribuzione delle sospette reazioni avverse al vaccino COMIRNATY per sesso e SOC

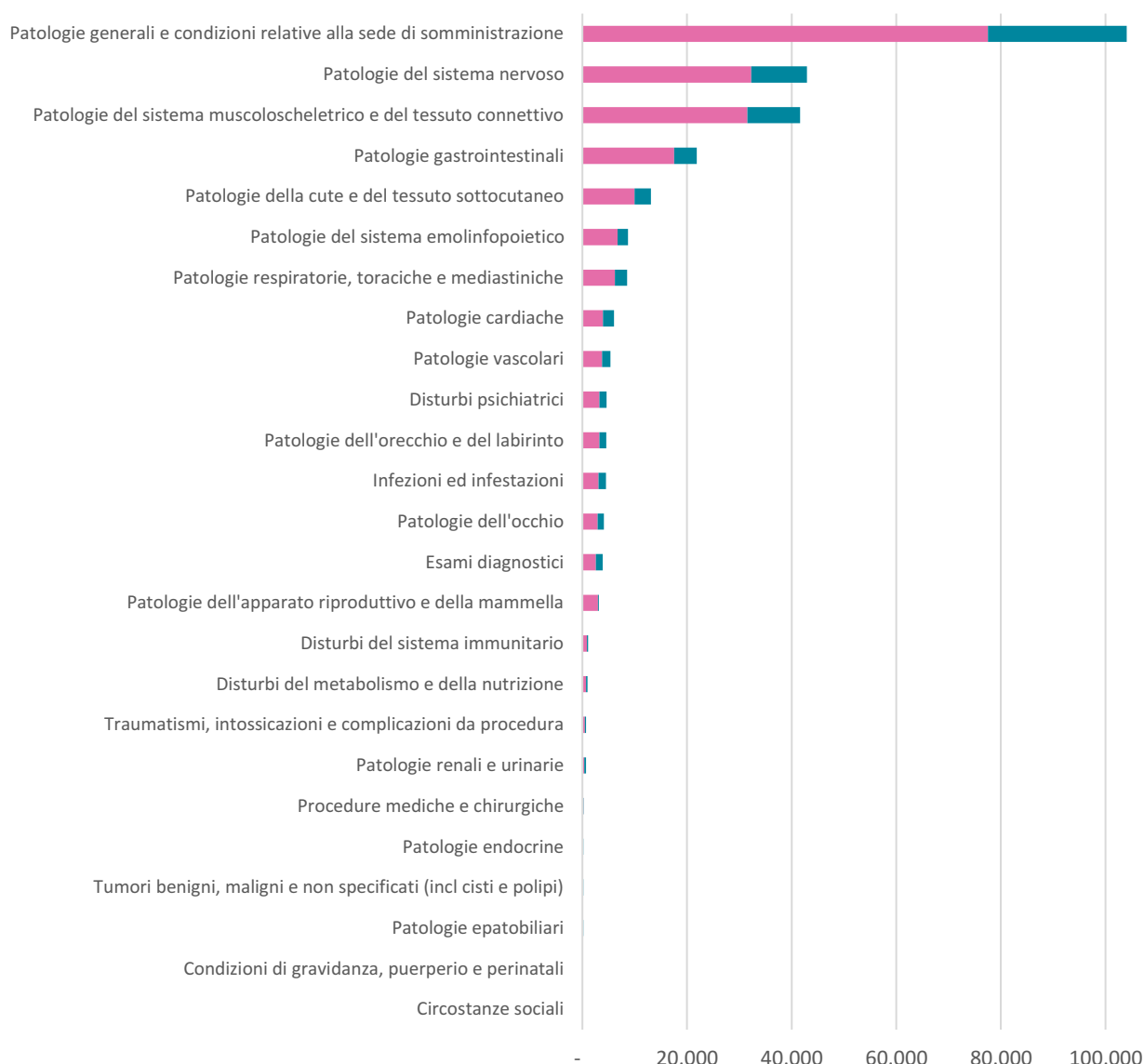


Figura 20 – Distribuzione delle sospette reazioni avverse al vaccino SPIKEVAX per sesso e SOC

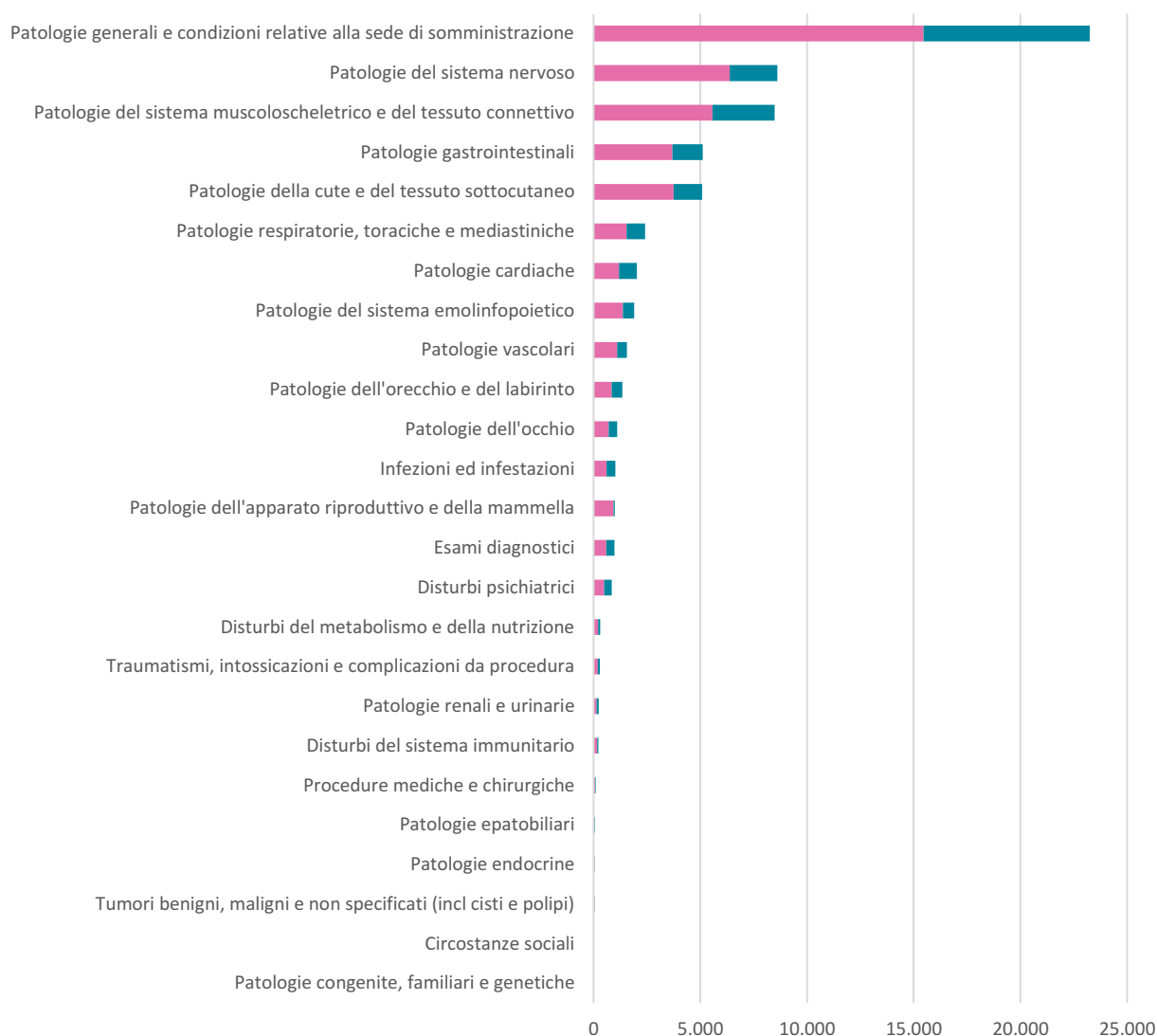


Figura 21 – Distribuzione delle sospette reazioni avverse al vaccino VAXZEVRIA per sesso e SOC

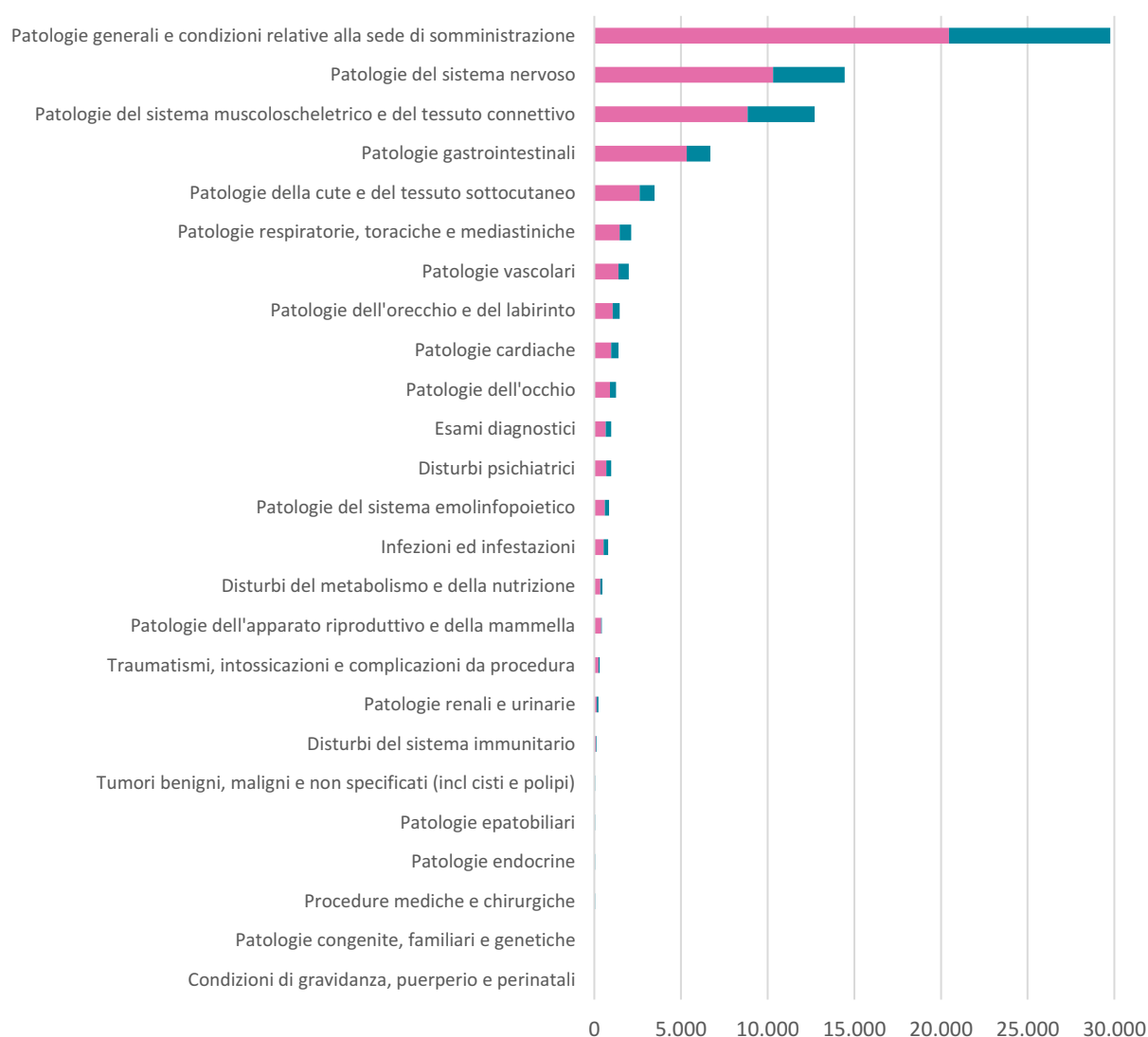


Figura 22 – Distribuzione delle sospette reazioni avverse al vaccino JCOVDEN per sesso e SOC

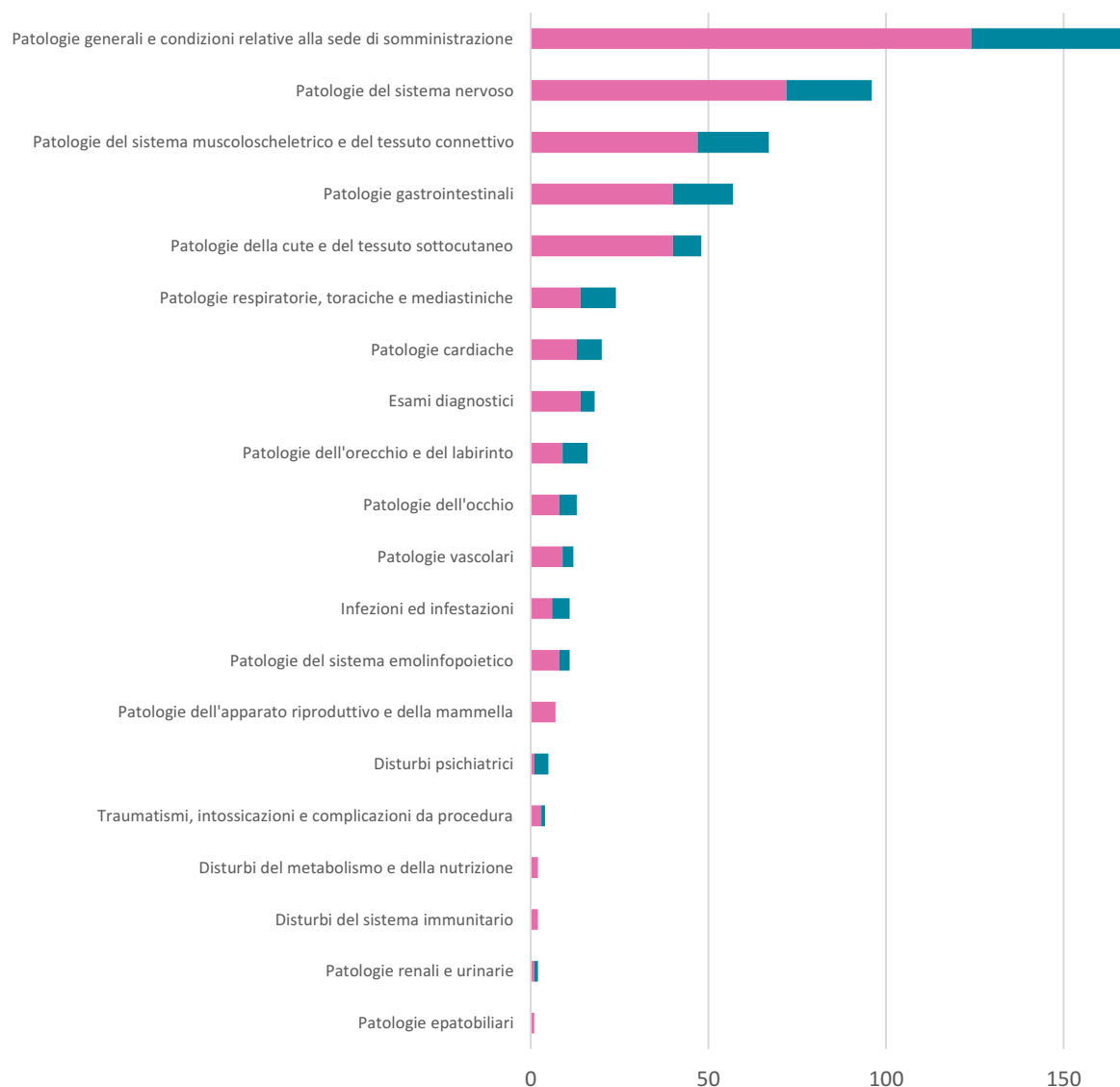
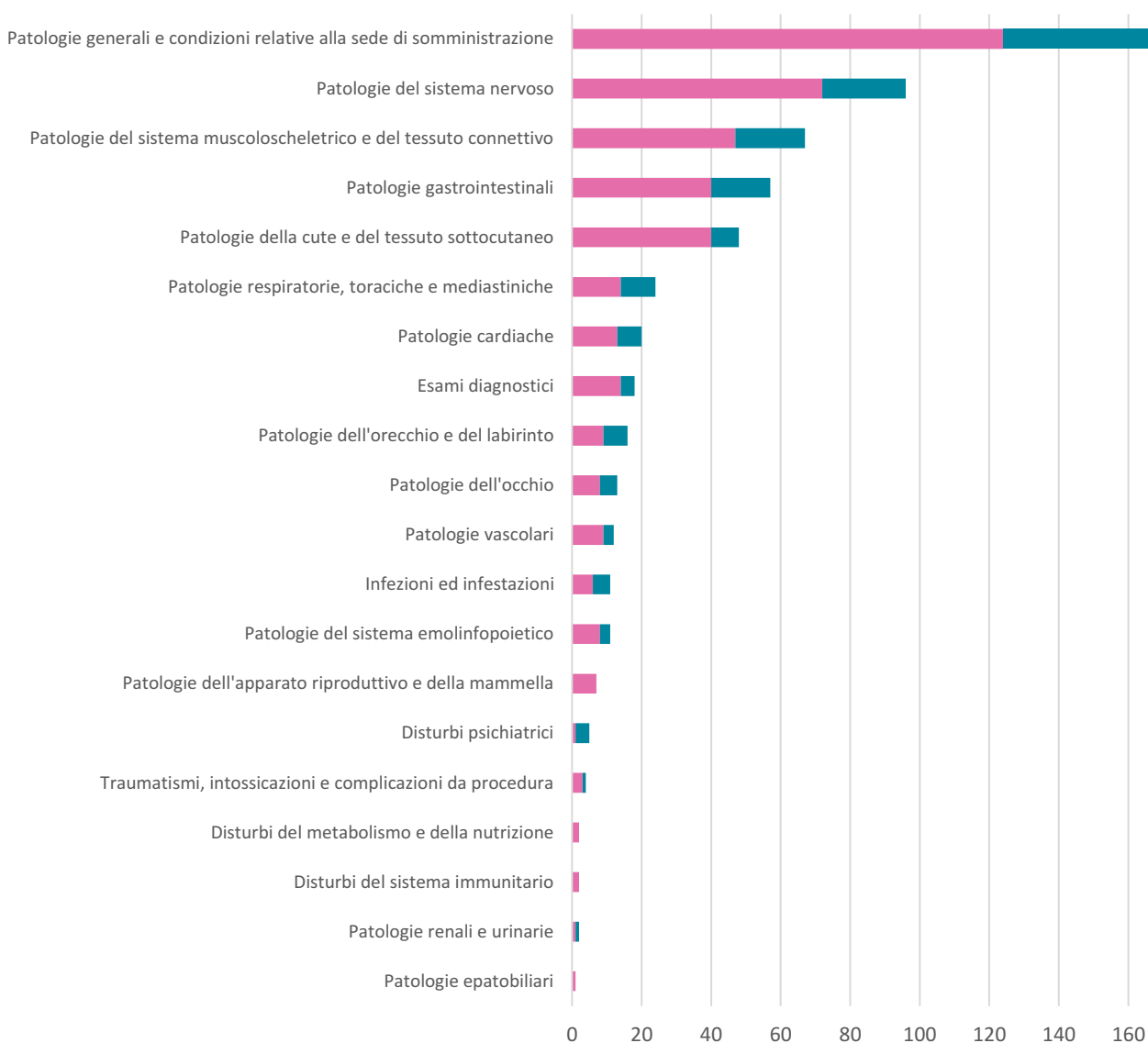


Figura 23 – Distribuzione delle sospette reazioni avverse al vaccino NUVAXOVID per sesso e SOC



Come segnalare una sospetta reazione avversa?

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

APPENDICE 1 - GRUPPO DI LAVORO SULL'ANALISI DEI SEGNALI DEI VACCINI

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	Ilenia Senesi Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	Francesca Sanità UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	Patrizia Marani Toro UOC Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica ASL Pescara
BASILICATA	Maria Rosaria Puzo Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		Domenico Tripaldi Dipartimento Politiche della Persona Direzione Generale
CALABRIA	Brunella Piro Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria		Sandro Giuffrida ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	Annalisa Capuano CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		Francesca Futura Bernardi UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi Regione Campania
EMILIA ROMAGNA	Ester Sapigni Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Settore Assistenza Ospedaliera Regione Emilia Romagna		Matteo Giulio Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Settore Prevenzione collettiva e sanità pubblica Regione Emilia Romagna
FRIULI VENEZIA GIULIA	Paola Rossi Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità Regione Friuli Venezia Giulia		Cristina Zappetti Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità - Servizio prevenzione, sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria Regione Friuli Venezia Giulia
LAZIO	Lorella Lombardozzi Area Farmaci e dispositivi - Regione Lazio	Nadia Mores Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio	Maria Gabriella Calenda UOS Coord. nto Attività Vaccinale ASL Frosinone
LIGURIA	Maria Caterina Merlano A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		Elisabetta Costa U.O.C. Igiene IRCSS Policlinico San Martino
LOMBARDIA	Ida Fortino Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	Olivia Leoni Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	Giuseppe Monaco Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia
MARCHE	Antea Maria Pia Mangano Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		Augusto Liverani Az. Sanitaria Territoriale (AST) Pesaro Urbino
MOLISE	Claudio Russo Università degli Studi del Molise		Michele Colitti Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	Horand Meier Ripartizione Salute Ufficio Governo sanitario Unità operativa governo clinico Bolzano		Ciro Onza Servizio Aziendale Igiene e Sanità Pubblica Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
PA TRENTO	Marina Ferri Azienda Sanitaria per i Servizi Sanitari Trento		Alessandra Zanin (fino ad aprile 2022) Veronica Canal Dipartimento di Prevenzione dell'APSS di Trento
PIEMONTE	Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco - ASL Città di Torino		Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
PUGLIA	Domenica Ancona Dipartimento Farmaceutico ASL BAT		Pasquale Stefanizzi Dipartimento Interdisciplinare di Medicina Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SARDEGNA	Maria Erminia Stochino Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		
SICILIA	Edoardo Spina Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino, Messina	Claudia Minore Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	Franco Belbruno Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione, Enna
TOSCANA	Maria Parrilli Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatazza - Regione Toscana		
UMBRIA	Giampaolo Bucaneve Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute e Welfare Regione Umbria	Anna Tosti (fino a giugno 2022) Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	Jacopo Luboz Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta		Salvatore Bongiorno Dipartimento di prevenzione dell'Azienda USL della Valle d'Aosta
VENETO	Ugo Moretti Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Veneto - Università di Verona		Giovanna Zanoni UOC di Immunologia - Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINISAL	Andrea Siddu Ufficio V - Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale, Direzione generale della prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci Maria Cristina Rota Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	Anna Rosa Marra, Pasquale Marchione, Patrizia Felicetti, Marialessia Marvulli Ufficio Gestione dei Segnali Fiorella Petronzelli Ufficio di Farmacovigilanza		

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni dei Focus:

Ester Sapigni, Nazanin Mogheiseh, Rita Ricciardelli, Armando Esposito Perfetto, Julia Gabriela Szyszko, Anna Maria Potenza, Maria Giulia Gatti, Giulio Formoso, Giulio Matteo, Maria Rosalia Puzo, Maria Parrilli, Marco Tuccori

Di seguito i nominativi di collaboratori che partecipano alle attività del gruppo di vaccinovigilanza e al Rapporto Vaccini che ne è parte integrante, a cui vanno i nostri ringraziamenti:

Campania: **Concetta Rafaniello**

Marche: **Margherita Lalli**

Piemonte: **Elisabetta Geninatti**

Toscana: **Marco Tuccori**

Umbria: **Simona Foresi**

Sardegna: **Arianna Deidda**

Veneto: **Laura Augusta Gonella**

ISS: **Marco Massari, Cristina Morciano**

AIFA: **Amelia Cupelli, Valentina Di Giovanni, Valeria Saccomandi**