

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Dicembre 2022

REPORT SULLA SORVEGLIANZA DEI VACCINI ANTI-COVID- 19

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR, Adverse Drug Reaction) da farmaci e da vaccini consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti. La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare **qualsiasi sospetta reazione avversa** (grave e non grave, nota e non nota).

Tenuto conto del periodo storico che stiamo vivendo, si rende necessario porre particolare attenzione alla vigilanza post marketing dei vaccini anti covid-19.

La **vaccinovigilanza** passiva viene realizzata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi. Si ricorda che un **evento avverso che segue la vaccinazione** (Adverse Event Following Immunization - **AEFI**) è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (relazione temporale), ma che **non** necessariamente è causato dalla vaccinazione (relazione causale). La **segnalazione, pertanto, non implica né stabilisce alcuna causalità tra vaccino ed evento**: indagare ogni evento che compare a seguito di una vaccinazione ha lo scopo di raccogliere quante più informazioni possibili e aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accettare se esiste un nesso causale con la vaccinazione. In tal modo, le autorità regolatorie come AIFA e EMA 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).

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.

Questo processo di valutazione 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**.

1

IL CONTESTO NAZIONALE (Fonte: Rapporto n.13 AIFA del 3 Novembre 2022)

Periodicamente l'AIFA pubblica Report sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 concernenti raccolta e analisi dei dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per i vaccini in uso nella campagna vaccinale. Secondo quanto emerge dall'ultimo Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19 (Rapporto n.13 del 3 Novembre 2022- periodo analizzato: dal 27/12/2020 al 26/09/2022), alla data del 26 Settembre 2022, risultano inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza **139.548 segnalazioni** di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di **140.689.960 di dosi di vaccino**, con un tasso di segnalazione di 99 ogni 100.000 dosi somministrate.

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

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

140.689.960

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



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

139.548

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

Fig.1: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

VACCINI MONOVALENTI (sequenza original)

1. **Comirnaty (Pfizer/BioNTech)**, vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020, disponibile nella formulazione pediatrica e per adulti;
2. **Spikevax (Moderna)**, vaccino a mRNA autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
3. **Vaxzevria (AstraZeneca)**, vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;
4. **Jcovden**, precedentemente denominato COVID-19 Vaccino Janssen (**Janssen Cilag**), vaccino a vettore virale autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021.
5. **Nuvaxovid (Novavax)**, vaccino ricombinante inattivato autorizzato dal 22/12/2021 e utilizzato dal 28/02/2022.

VACCINI BIVALENTI (sequenza original + variante omicron aggiornata)

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

Complessivamente, in Italia Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato in questo periodo di campagna vaccinale (65,9%), seguito da Spikevax (24,3%), Vaxzevria (8,7%), Jcovid (1,1%) e Nuvaxovid (0,03%). 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 66,3%, Vaxzevria 17,3%, Spikevax 15,1%, Jcovid 1,3%, Nuvaxovid 0,1%).

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

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

Tab.1 Segnalazioni, dosi somministrate e relativi tassi per vaccini anti-COVID-19 attualmente autorizzati
 Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

DISTRIBUZIONE PER GRAVITÀ

L'81,5% (n.113.709) delle segnalazioni inserite al 26/09/2022 è riferita a **eventi avversi non gravi**, con un tasso di segnalazione pari a 81/100.000 dosi somministrate e il 18,5% (n. 25.839) a **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.



Quando una segnalazione è definita GRAVE?

La gravità delle segnalazioni viene definita in base a criteri standardizzati che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento. Un evento è sempre grave se causa:

- ospedalizzazione,
- pronto soccorso,
- pericolo immediato di vita,
- invalidità,
- anomalie congenite,
- decesso,
- altra condizione clinicamente rilevante.

Circa il 46,7% degli eventi avversi gravi segnalati si verificano soprattutto nelle prime 48 ore dopo la vaccinazione, mentre più raramente si osservano entro una settimana (19,7% dei casi, n. 4.929) o nelle settimane successive (26,7% dei casi, n. 6.680). Nel restante 6,8% dei casi (n. 1.710), le informazioni sono insufficienti a stabilire il tempo di insorgenza dell'evento avverso rispetto alla segnalazione, nonostante le richieste di follow-up effettuate. 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. Nella Figura 2 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per gravità, con il dettaglio del criterio di gravità per le reazioni gravi relative a tutti i vaccini.

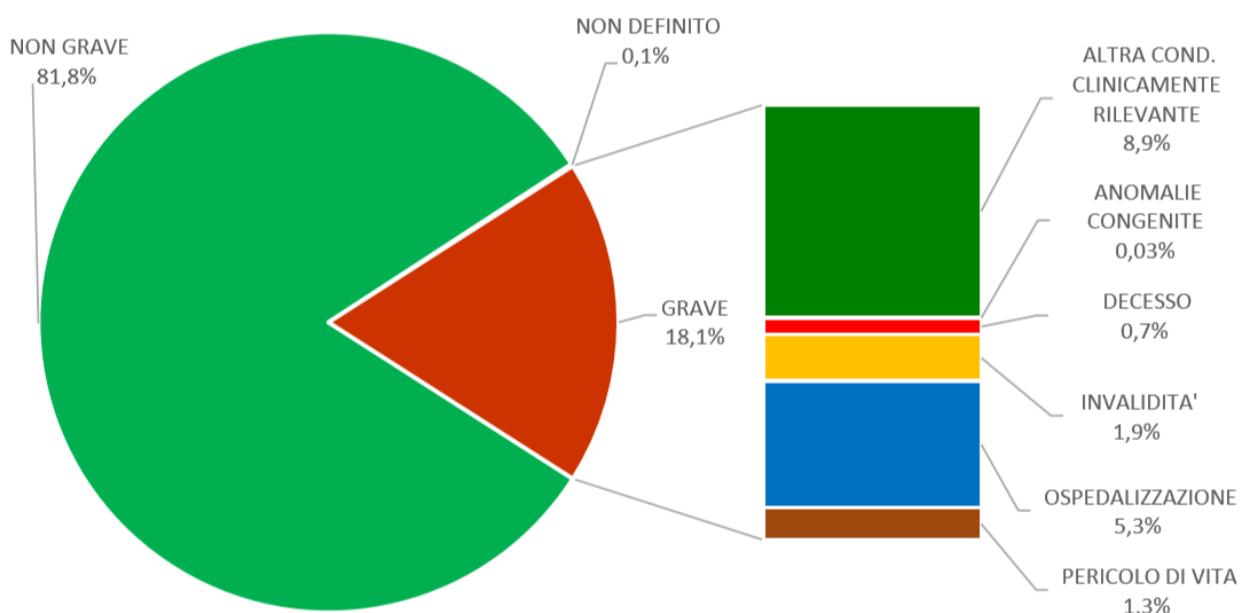


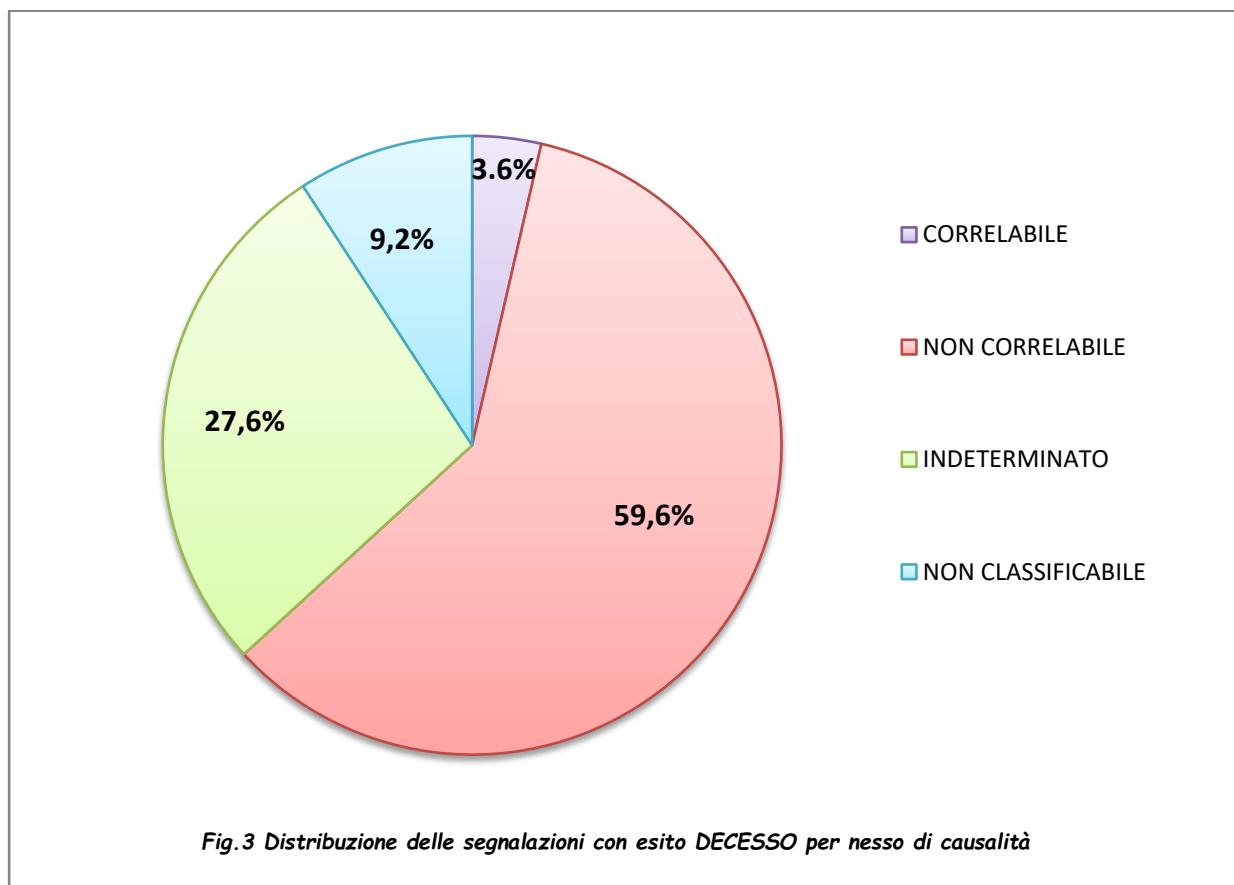
Fig.2 Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame;
Fonte: Rapporto n. 12 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Il nesso di causalità secondo l'algoritmo dell'OMS è stato inserito nel 92% (22.992/24.992) delle segnalazioni di eventi avversi gravi, ed è risultato correlabile alla vaccinazione nel 32,6% di tutte le segnalazioni gravi valutate (7.506/22.992), indeterminato nel 38,4% (8.836/22.992) e non correlabile nel 23,1% (5.321/22.992). Il 5,8% (1.329/22.992) delle segnalazioni valutate è inclassificabile, per mancanza di informazioni sufficienti.

Come si stabilisce il nesso di causalità? La valutazione del nesso di causalità tra somministrazione del farmaco o del vaccino ed evento avverso è fondamentale nell'analisi dei dati della segnalazione spontanea in quanto consente una valutazione sulla probabilità che un certo evento avverso sia collegato alla terapia. Il *causality assessment* viene effettuato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV), o dall'AIFA, dando la priorità alle schede gravi. Tra i molteplici metodi adoperati per la valutazione del rapporto di causalità, l'uso di algoritmi decisionali è quello che raccoglie un più ampio consenso perché mediante una serie di domande step-by-step riesce nell'intento di conciliare riproducibilità del risultato e semplicità di utilizzo. In Italia i CRFV si avvalgono principalmente dell'algoritmo di Naranjo per i farmaci e dell'algoritmo dell'OMS per i vaccini, disponendo di 7 giorni di tempo dall'inserimento nella RNF per provvedere alla valutazione delle segnalazioni gravi.

DISTRIBUZIONE PER ESITO

Dal 27 Dicembre 2020 al 03 Novembre 2022 sono state inserite in RNF, su tutto il territorio nazionale, **955 segnalazioni gravi hanno avuto esito fatale**, indicato al momento della segnalazione o come informazione acquisita successivamente al follow-up, indipendentemente dalla tipologia di vaccino, dal numero di dose e dal nesso di causalità. Circa l'84% (802/955) delle 916 segnalazioni con esito decesso sono state valutate con algoritmo OMS: complessivamente, 29 casi (3,6%) sui 802 valutati sono risultati **correlabili**, il 59,6 % dei casi (478/802) è **non correlabile**, il 27,6% (478/802) **indeterminato** e il 9,2% (74/802) **inclassificabile** per mancanza di informazioni sufficienti (*Fig. 3.*)



Nella Tabella sottostante (Tab. 2) sono riportati il numero di casi fatali segnalati per tipologia di vaccino ed i relativi tassi per 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità.

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

Tab. 2 - Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per tipologia di vaccino
Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI PER TIPOLOGIA DI EVENTO SEGNALATO

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 (PT)**- 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 sistematico-organiche (SOC)**, che raggruppano gli eventi per cause (p. es.: infezioni ed infestazioni), sede (p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche). Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono: febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastrointestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione. In seguito sono riportate le analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per i 5 diversi vaccini anti-COVID-19 utilizzati in Italia dal 27 Dicembre 2020 al 26 Settembre 2022. Si sottolinea che il numero totale degli eventi risulta maggiore del numero totale di segnalazioni in quanto una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi.

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

Il tasso di segnalazione per il vaccino Comirnaty è di 100 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 99-101). Delle 92.421 segnalazioni l'83,1% sono state inserite come non gravi e una minor percentuale (16,8%) come gravi (la gravità non è definita nello 0,1%). Il **72,4%** delle segnalazioni riporta come esito la **risoluzione completa** o il **miglioramento dell'evento avverso**, nel **19,7%** dei casi è riportato invece l'esito **"non ancora guarito"** al momento della segnalazione. Nella **Figura 4** è rappresentata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty in base alla classe sistematico-organica.



Fig. 4 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty in base alla classe sistematico-organica (SOC)
Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Il maggior numero di sospette reazioni avverse riguarda reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia (patologie generali). Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto parestesie, cefalee e capogiri, delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni, e delle patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

Circa **5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate** di Comirnaty sono state classificate come **gravi correlabili alla vaccinazione** (7 ogni 100.000 prime dosi, 4,8 ogni 100.000 seconde dosi, 2 ogni 100.000 terze dosi e 0,3 ogni 100.000 quarte dosi). In particolare:

- Il **70%** delle reazioni gravi correlabili alla vaccinazione è stato inserito come "**grave - altra condizione clinicamente rilevante**";
- Il **19%** come "**grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione**"
- Il **5%** come "**grave - pericolo di vita**".

Nel 64% degli eventi avversi risultati correlabili, l'esito della reazione avversa è risoluzione completa o miglioramento. Febbre alta e dolori osteo-artro-muscolari rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati, con una frequenza di circa **2 casi ogni 1.000.000 dosi somministrate**, seguiti da cefalee (circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e parestesie (0,6 casi ogni 100.000 dosi). Nella figura sottostante (*Fig. 5*) sono indicati gli eventi avversi gravi per il vaccino Comirnaty di particolare interesse ed il relativo tasso di segnalazione:



Fig.5 Eventi avversi gravi per Vaccino Comirnaty di particolare interesse e relativo tasso di segnalazione (n. casi/1.000.000 di dosi somministrate)

Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Comirnaty in età pediatrica:

In Italia Comirnaty è l'unico vaccino attualmente autorizzato per i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni. A tale scopo, viene utilizzato un dosaggio pari a 1/3 della dose dell'adulto e il ciclo primario consiste in 2 dosi somministrate a distanza di almeno 3 settimane. Al 26/06/2022 risultavano inserite complessivamente in RNF, **471 segnalazioni** per il vaccino Comirnaty nella fascia di età 5-11 anni (circa lo 0,5% delle segnalazioni totali), con un tasso di segnalazione di circa **18 casi ogni 100.000 dosi** (95% CI: 16-22). L'**88%** circa delle segnalazioni è stata inserita come **non grave**, il restante **12%** dei casi è stato definito come **grave**, prevalentemente in termini di "altra condizione clinicamente rilevante". L'esito "risoluzione completa della reazione avversa" è stato riportato in circa il 61% dei casi e "miglioramento" in circa il 19% dei casi. Non sono presenti segnalazioni di decesso in questa fascia di età. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati per il vaccino Comirnaty, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità, sono stati dolore in sede di iniezione, cefalea e stanchezza (**Figura 6**).

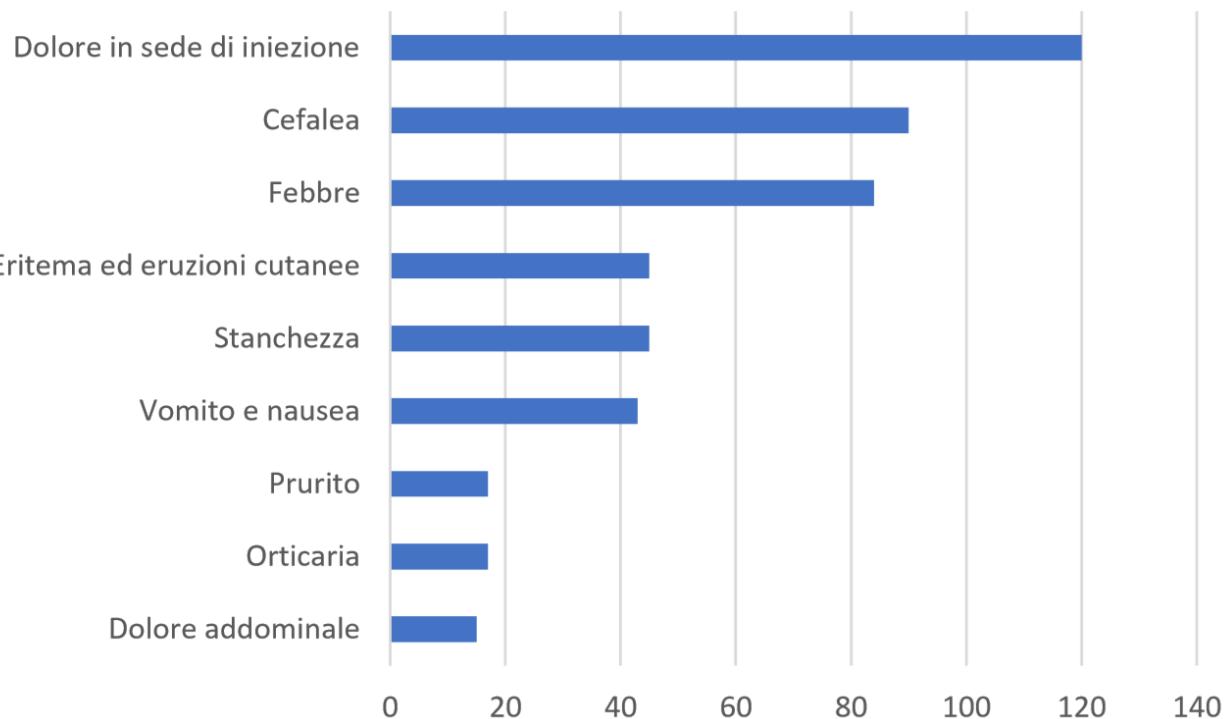


Fig.6 Distribuzione per termine preferito delle segnalazioni pediatriche dopo vaccino Comirnaty
 Fonte: Rapporto n. 12 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Circa 1,8 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni è risultata grave correlabile. L'evento grave correlabile più frequentemente segnalato è lo svenimento, prevalentemente nell'immediatezza della vaccinazione, che si è presentato in 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Fra gli altri eventi avversi gravi correlabili più segnalati, i più frequenti sono la cefalea intensa e l'iperpiressia (entrambi con un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000).

Vaccino Spikevax (Moderna)

Il tasso di segnalazione per il vaccino Spikevax è di 62 casi ogni 100.000 dosi somministrate (95% CI: 61-63). Complessivamente sono 21.065 le segnalazioni di sospette reazioni avverse per Spikevax, di cui circa il 77,4% è stato inserito come non grave e il 22,6% come grave (la gravità non è definita nello 0,1%). Il 57% circa delle segnalazioni ha come esito risoluzione completa o miglioramento dell'evento avverso; in circa il 32% dei casi è riportato l'esito "non ancora guarito" al momento della segnalazione. La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 30 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi. Le classi di età con il più basso numero di segnalazioni sono rappresentate da adolescenti e grandi anziani.

Come per il vaccino Comirnaty, la maggior parte delle sospette reazioni avverse al vaccino Spikevax rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni locali nel sito di somministrazione, febbre e stanchezza/astenia. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto parestesie, cefalee e capogiri, delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello di singole articolazioni, e delle patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea (Fig. 7).

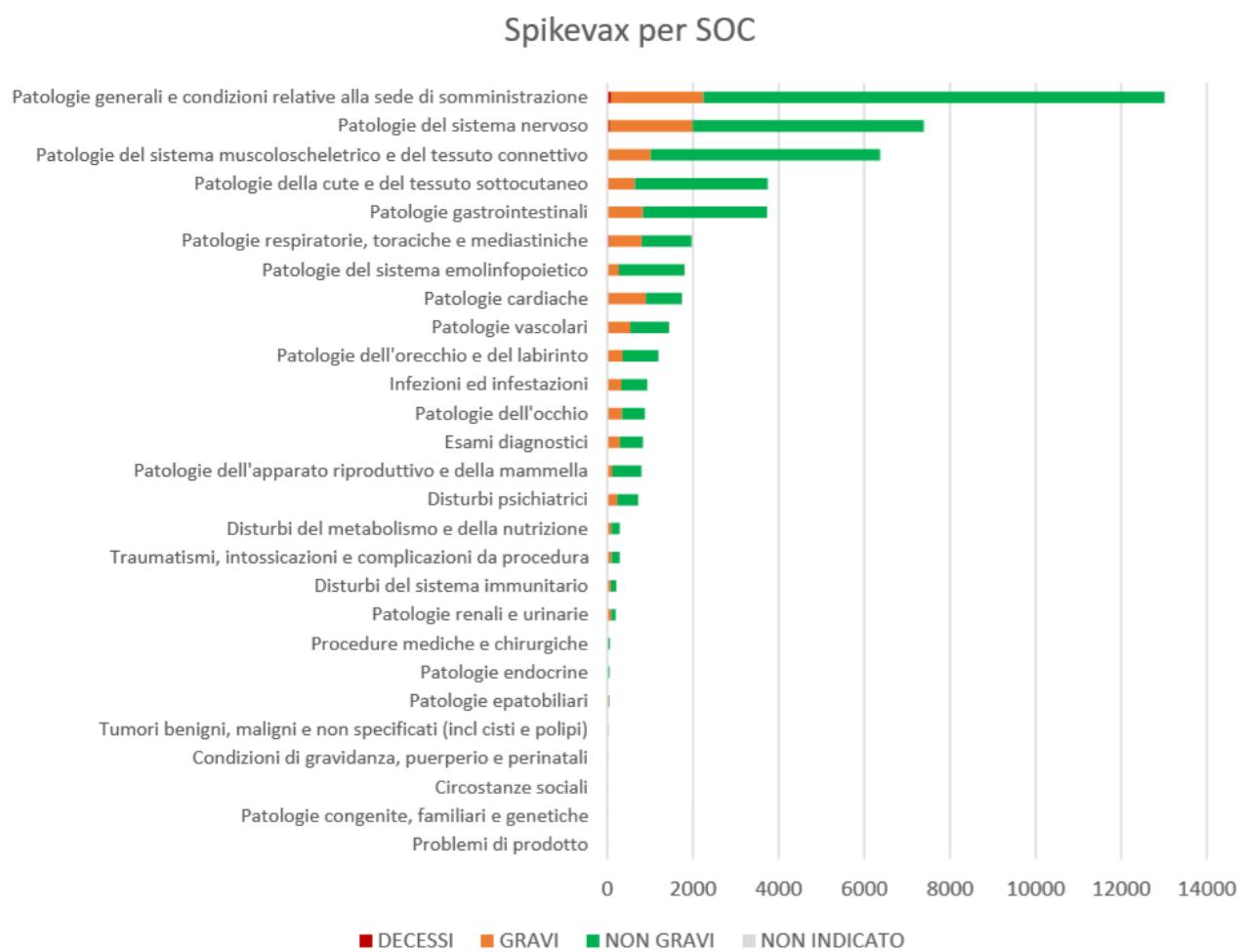


Fig.7 Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Spikevax in base alla classe sistematico-organica(SOC)- Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Per quanto concerne gli eventi avversi gravi di particolare interesse, si menzionano:

- **MIOCARDITE** (4,5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate, con la maggior parte dei casi nel sesso maschile e nella classe di età compresa fra 12 e 29 anni);
- **PERICARDITE** (5,5 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate; la maggior parte dei casi riguarda soggetti di età più avanzata, compresa fra 30 e 60 anni, senza differenze nettamente apprezzabili fra maschi e femmine)
- **SHOCK ANAFILATTICO** (2 casi ogni 1.000.000 di dosi somministrate)
- **PARALISI DEL NERVO FACCIALE** (0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate di Spikevax, prevalentemente nelle classi di età comprese fra 40 e 60 anni, con un numero di casi lievemente maggiore nel sesso femminile).

Per entrambi i vaccini a mRNA, prosegue il monitoraggio degli altri eventi avversi di speciale interesse evidenziati nella lista prioritaria definita dal Brighton Collaboration Group/SPEAC ma, al momento, per alcuni di essi non risultano segnalazioni o il numero di segnalazioni è molto limitato e i pochi casi segnalati presentano numerosi elementi confondenti, soprattutto caratterizzati da un tempo di insorgenza molto ampio dopo vaccinazione in presenza di altre possibili cause per l'evento segnalato.

Vaccini a m-RNA: Meccanismo d'azione

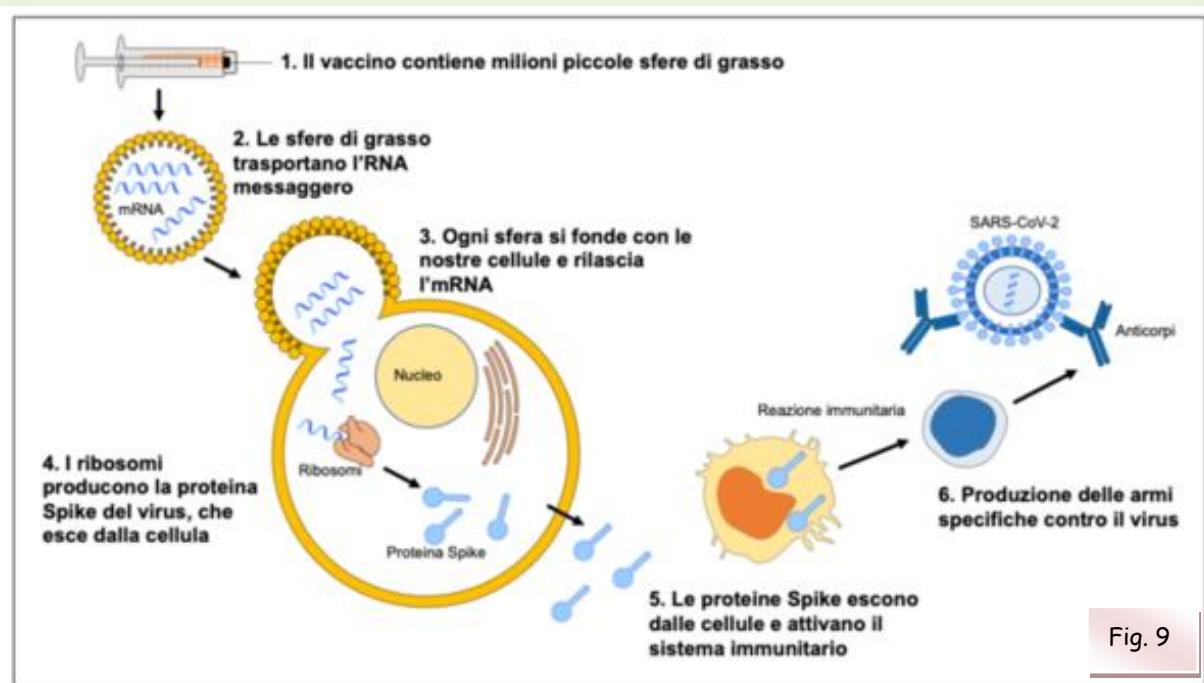


Fig. 9

Nella figura 8 sono illustrate le principali fasi del meccanismo d'azione dei vaccini a m-RNA (Comirnaty e Spikevax). Il piccolo segmento di mRNA del virus è inserito all'interno di microscopiche vescicole lipidiche che, fondendosi con le cellule umane, lo conducono all'interno della cellula. Qui, il segmento di mRNA virale avvia la produzione temporanea delle proteine Spike che, riconosciute come estranee, stimolano la risposta immunitaria, con l'attivazione dei linfociti e la produzione di anticorpi. Dopo la vaccinazione, alcuni dei linfociti che hanno reagito contro la proteina Spike sopravvivono per vari mesi. La presenza di questi "linfociti memoria" permetterà al sistema immunitario della persona immunizzata di attivare rapidamente una risposta contro un'eventuale invasione del virus Sars-Cov-2.

Vaccino Vaxzevria (Astrazeneca)

Complessivamente, sono state inserite 24.002 segnalazioni per il vaccino Vaxzevria, con un tasso di segnalazione di 197 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Circa il 79,5% delle segnalazioni al vaccino Vaxzevria è stata inserita come non grave e il 20,4% come grave (nello 0,1% dei casi la gravità non è definita).

Le sospette reazioni avverse più segnalate rientrano nella classe organo-sistematica delle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione e sono caratterizzate soprattutto da febbre, reazioni locali nel sito di inoculazione e stanchezza/astenia (**Figura 9**). Meno frequenti sono le patologie del sistema nervoso, rappresentate prevalentemente da cefalea o sonnolenza e dalle patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, per la maggior parte riportate come dolori muscoloscheletrici, spesso in associazione fra loro e con l'aumento della temperatura. Sono state osservate circa 14 segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria. I più comuni sono l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione di circa 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguita dalla cefalea, con un tasso di segnalazione di quasi 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e febbre, con un tasso di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Relativamente frequenti sono reazioni vegetative, nausea e vomito, con un tasso di circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguiti da reazioni locali, brividi, dolori articolari e muscolari e astenia (poco più di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate).

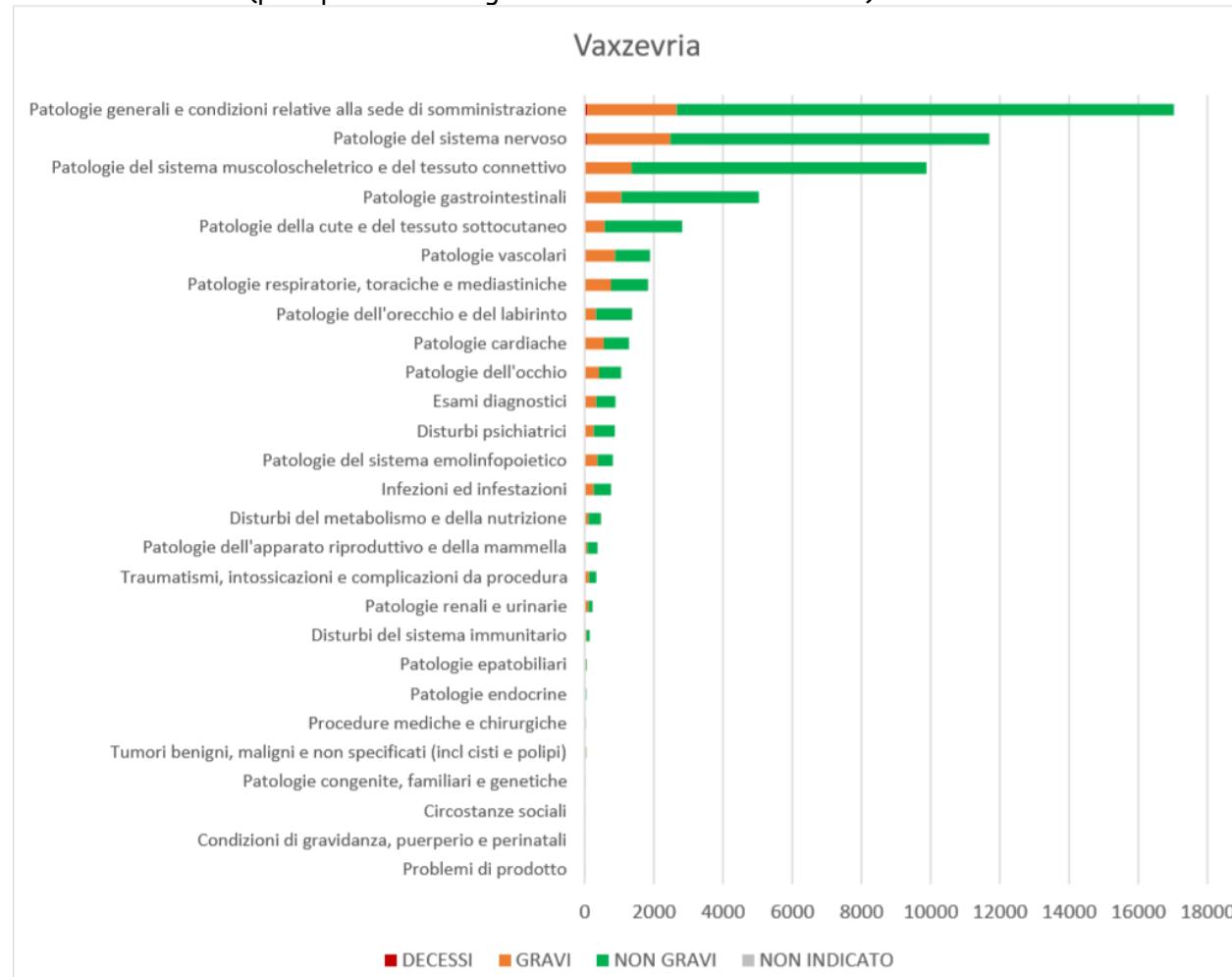


Fig.9 Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Vaxzevria in base alla classe sistematico-organica(SOC)- Fonte: Rapporto n. 12 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Vaccino JCOVDEN (J&J)

Il 78% delle segnalazioni al vaccino COVID-19 Vaccino Jcoviden (ex Janssen) è stato inserito come non grave e il 19% come grave (nell'1% dei casi la gravità non è stata definita), senza sostanziali differenze relative alla distribuzione per tipologia di reazione. Circa 4 segnalazioni ogni 100.000 dosi sono risultate gravi correlabili alla vaccinazione, il 48% delle quali inserite come gravi - altra condizione clinicamente rilevante, il 40% come ospedalizzazione e l'8% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 25% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 42%. La numerosità delle segnalazioni gravi correlabili è tuttora molto bassa (27 segnalazioni), per il numero limitato di dosi somministrate. La reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata è l'iperpiressia (circa 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate), seguita dalle artromialgie diffuse (circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate), frequentemente associate fra loro. Il numero di casi di trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave è molto esiguo e comporta un tasso di segnalazione a livello nazionale inferiore a 1 caso ogni 1.000.000 di dosi somministrate. Nella Figura sottostante (*Fig. 10*) è possibile osservare la distribuzione per tipologia dei sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Jcoviden, con la maggior parte delle segnalazioni che rientrano nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, come febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti dalle patologie del sistema nervoso (prevalentemente, cefalea) e dalle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (per la maggior parte mialgie e artralgie).

COVID-19 Vaccino Janssen

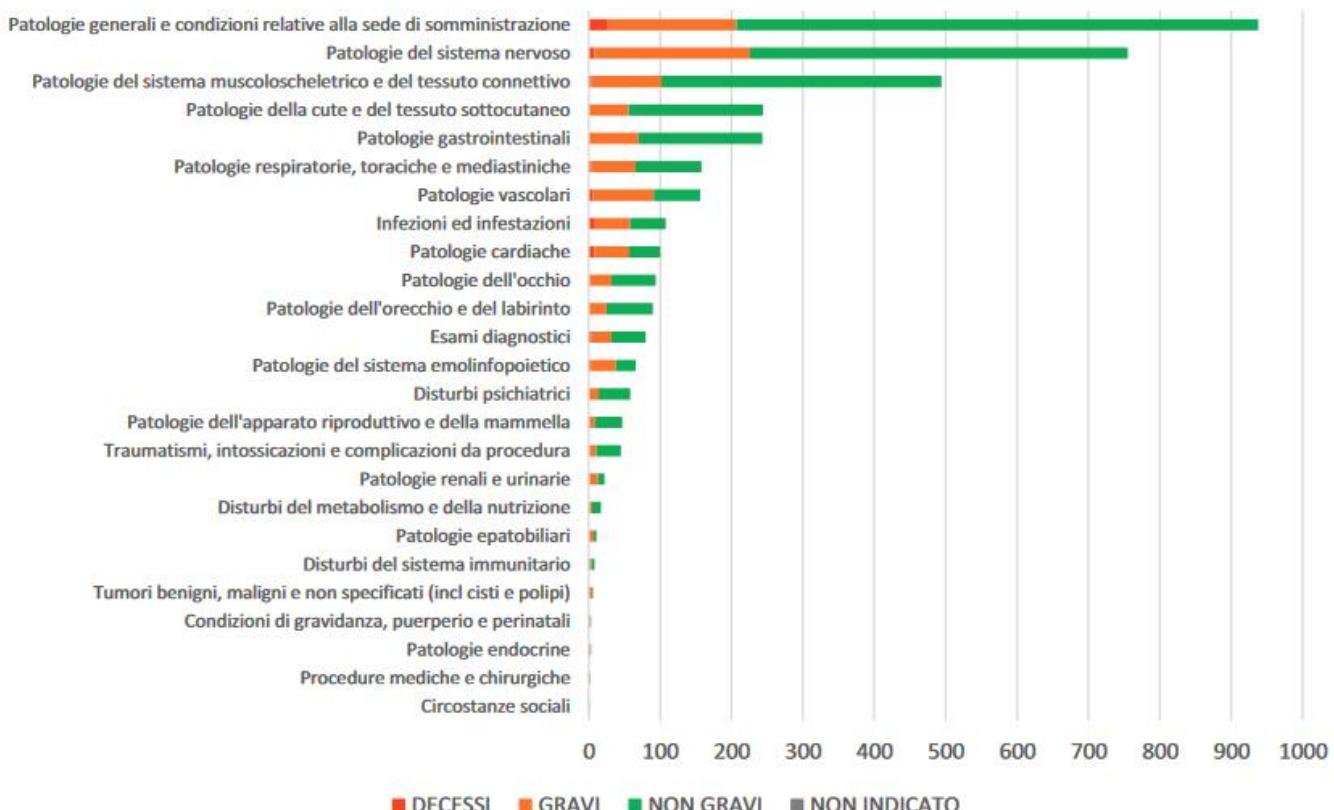


Fig.10 Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Jcoviden in base alla classe sistemico-organica(SOC)- Fonte: Rapporto n. 8 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

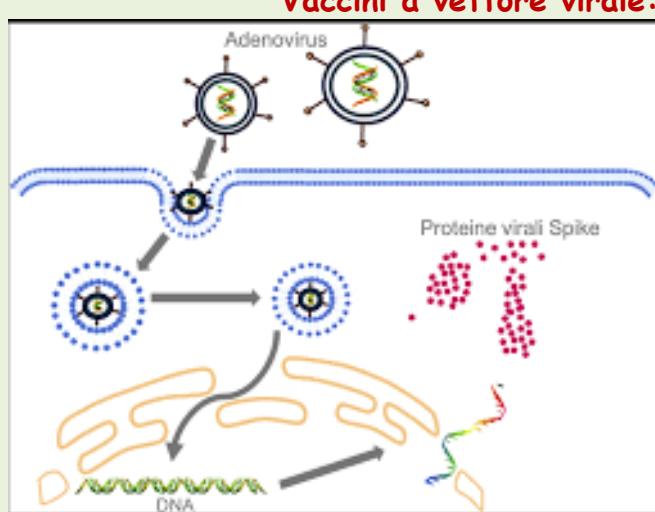


Fig.11 - Meccanismo d'azione vaccino a vettore virale

Nella figura 11 sono illustrate le principali fasi del meccanismo d'azione dei vaccini a vettore virale (Vaxzevria e Jcovden). Un vaccino a vettore virale utilizza un virus (generalmente un adenovirus incapace di replicare) per portare all'interno della cellula la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina spike. Il sistema immunitario si attiva contro la proteina e produce degli anticorpi che, qualora il soggetto entrasse in contatto con il virus, lo proteggeranno dall'infezione.

Vaccino Nuvaxovid

Complessivamente, sono state inserite in RNF 147 segnalazioni di evento avverso dopo somministrazione del vaccino Nuvaxovid, di cui 99 dopo prima dose, 46 dopo seconda dose e 2 segnalazioni in cui la dose non è ancora specificata. A fronte della bassa esposizione (49.913 dosi somministrate, di cui 700 nell'ultimo trimestre), il tasso di segnalazione di 343/100.000 dosi [CI: 288-398] è da considerarsi scarsamente attendibile. La maggior parte di queste segnalazioni (79,6%) sono state inserite come non gravi e una minor percentuale (20,4%) come gravi (la gravità non è definita nello 0,1%). La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 40 e 59 anni, senza sostanziali differenze nel rapporto fra gravi e non gravi.

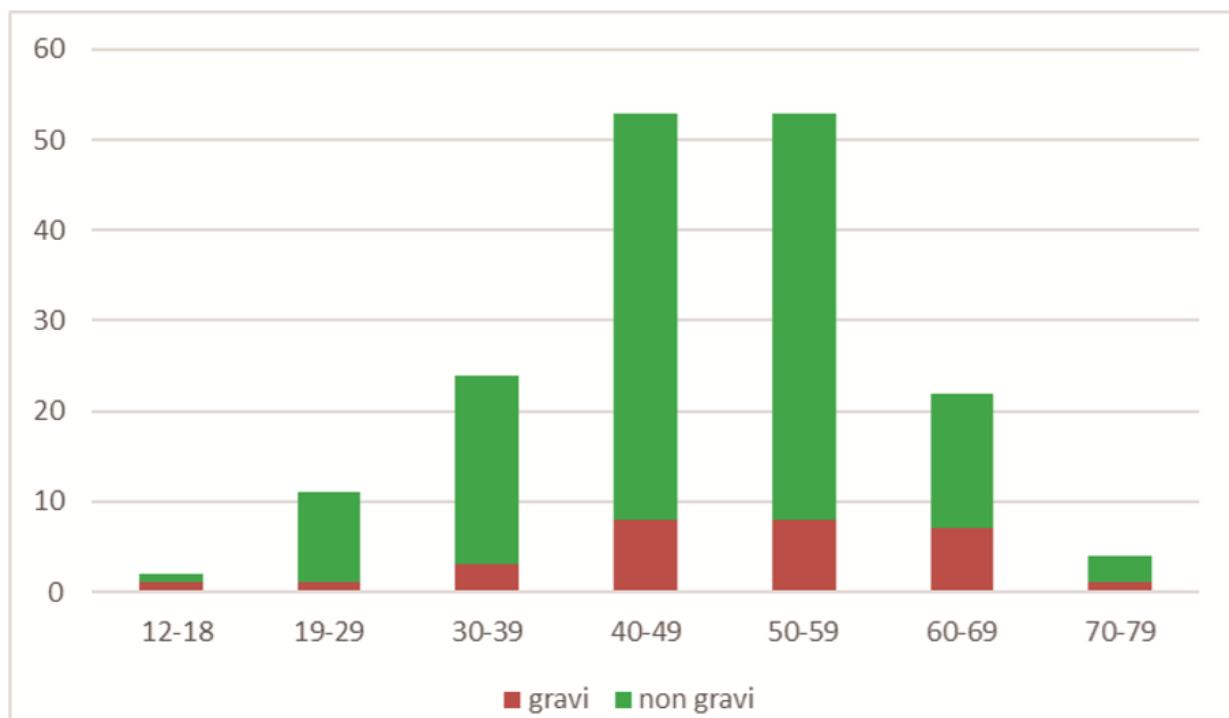


Fig.12 Distribuzione delle segnalazioni dopo vaccino Nuvaxovid per classe di età e gravità, indipendentemente dalla dose- Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

Il maggior numero di sospette reazioni avverse al vaccino Nuvaxovid rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione, soprattutto reazioni locali nel sito di somministrazione e febbre. Seguono in ordine di frequenza gli eventi avversi che rientrano nell'ambito delle patologie del sistema nervoso, soprattutto cefalea, delle patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e delle patologie gastrointestinali, come nausea e diarrea. Complessivamente, sono 6 le segnalazioni gravi correlabili a Nuvaxovid: 4 casi riportano iperpiressia con sintomi associati (cefalea, dolori diffusi), 1 caso riporta dolori articolari e muscolari diffusi e 1 caso riporta sincope e arrossamento del volto poco dopo la somministrazione del vaccino.

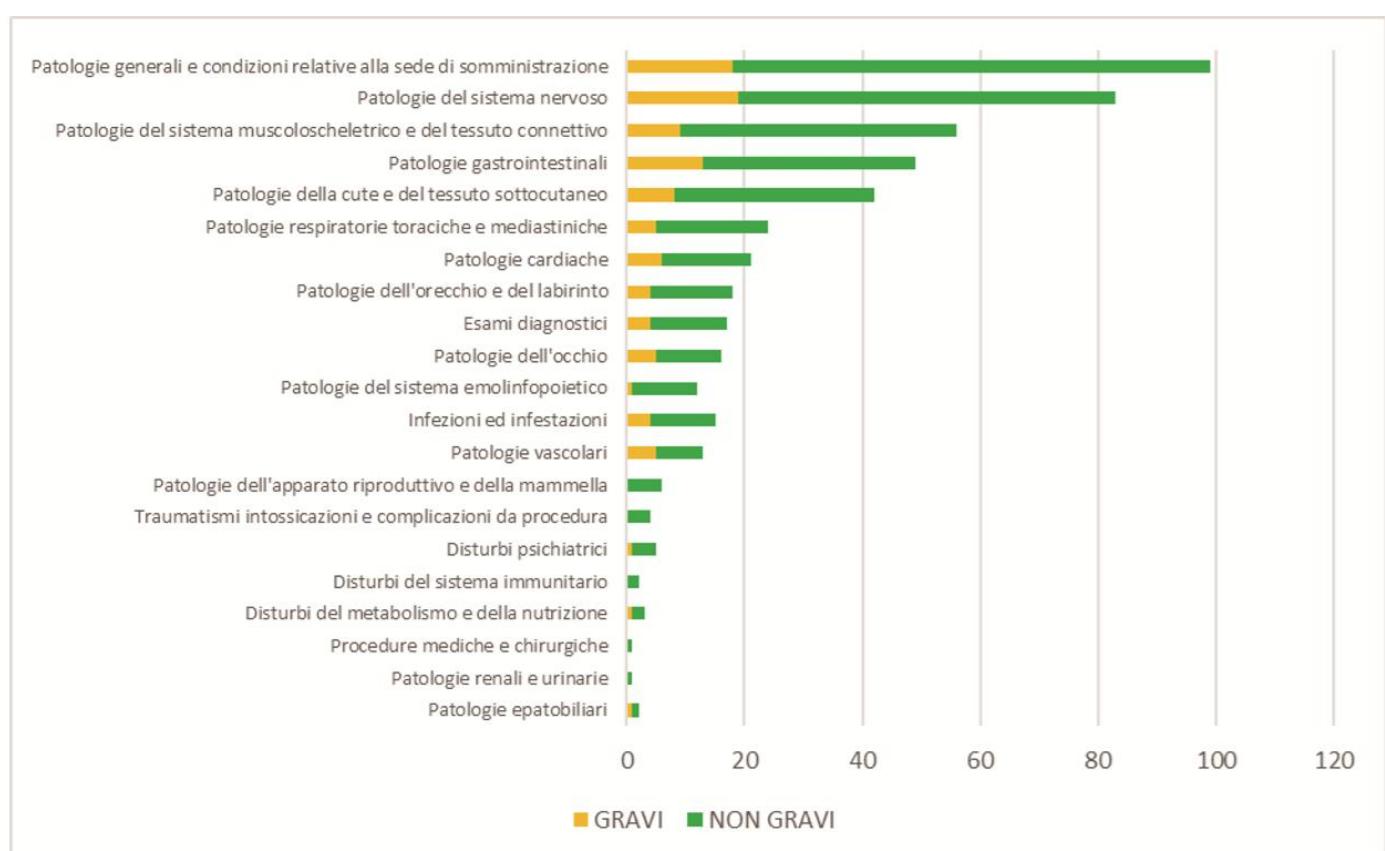


Fig.13 Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Nuvaxovid n base alla classe sistematico-organica(SOC)-
Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA

IL CONTESTO AZIENDALE: ASL FROSINONE

Fonte: Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Dall'inizio della campagna vaccinale sono state somministrate nella ASL di Frosinone un totale di 1.006.970 dosi di vaccini anti-Covid19. Nella Tabella 3 seguente sono riportate il totale di dosi somministrate differenziate per tipologia di vaccino somministrato dal 27.12.2020 al 15.12.2022.

VACCINO	DOSI SOMMINISTRATE	N. SEGNALAZIONI SOSPETTE ADR
COMIRNATY	729.178	199
VAXZEVRIA	96.148	83
SPIKEVAX	165.070	36
JCOVDEN	16.552	8
NUVAXOVID	284	0
TOTALE	1.007.232	326

Tab.3- Dosi somministrate per tipologia di vaccino

*ADR (Adverse Drug Reaction): reazioni avverse segnalate nel periodo di riferimento

Fonte: Il numero di dosi somministrate al 15/12/2022 è reso disponibile dal sito AVR; Il numero di segnalazioni effettuate al 15/12 è disponibile in Rete Nazionale di Farmacovigilanza. L'estrazione dei dati è stata effettuata in data 15/12/2022.

Alla data del 15/12/2022, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per la ASL di Frosinone **326 segnalazioni** di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di **1.006.970 dosi di vaccino**, con un tasso di segnalazione di 32,4 ogni 100.000 dosi somministrate. Complessivamente, Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato nella campagna vaccinale nel territorio afferente alla ASL di Frosinone (72,41%), seguito da Spikevax (16,39%), Vaxzevria (9,55%), Jcovden (1,64%) e Nuvaxovid (0,03 %). La distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino non è in linea con la distribuzione delle somministrazioni: Vaxzevria e Spikevax appaiono invertiti in questo andamento (Comirnaty 61,4%, Vaxzevria 25,46%, Spikevax 11,04%, Jcovden 2,45%, Nuvaxovid 0%).

DISTRIBUZIONE PER GRAVITA' - ASL FROSINONE

Il **20,25%** (n. 66/326 delle segnalazioni inserite al 15/12/2022 nella ASL di Frosinone è riferita a eventi avversi gravi, con un tasso di 6,55 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I principali **eventi avversi gravi** segnalati nella ASL di Frosinone a seguito della somministrazione dei vaccini anti-Covid19 sono definiti nella seguente Tabella (Tab.4):

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI GRAVI SEGNALATI (ASL FROSINONE)

COMIRNATY	Extrasistole, Miocardite, Dolore al petto
SPIKEVAX	Shock anafilattico, paralisi corda vocale
VAXZEVRIA	Miocardite, Crisi Ipertensiva, Insufficienza respiratoria acuta, Degenerazione maculare
JCOVDEN	Polineuropatia demielinizzante, dolore addominale, artralgia, trombosi

Tab. 4 Eventi avversi gravi per tipologia di vaccino

Fonte: RNF- dati estratti il 15/12/2022

Confrontando l'ultimo Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19 (Rapporto 13) con i dati aziendali (ASL Frosinone) si evince una sovrapposizione degli eventi avversi segnalati per ciascuna tipologia di vaccino, ad eccezione del Nuvaxovid per il quale, al livello aziendale, non sono pervenute segnalazioni. Considerando sempre il contesto aziendale il Vaccino che presenta un tasso di segnalazione maggiore, a parità di dosi somministrate risulta essere il Vaxzevria (0,086 segnalazioni su 100 dosi somministrate) seguita da JCovden (0,048%), Comirnaty (0,027%) e per finire Spikevax (0,021%). Nella Fig. 14 è possibile osservare la distribuzione degli eventi avversi totali e gravi segnalati dal 27.12.2020 al 15.12.2022 per tipologia di vaccino nella ASL di Frosinone.

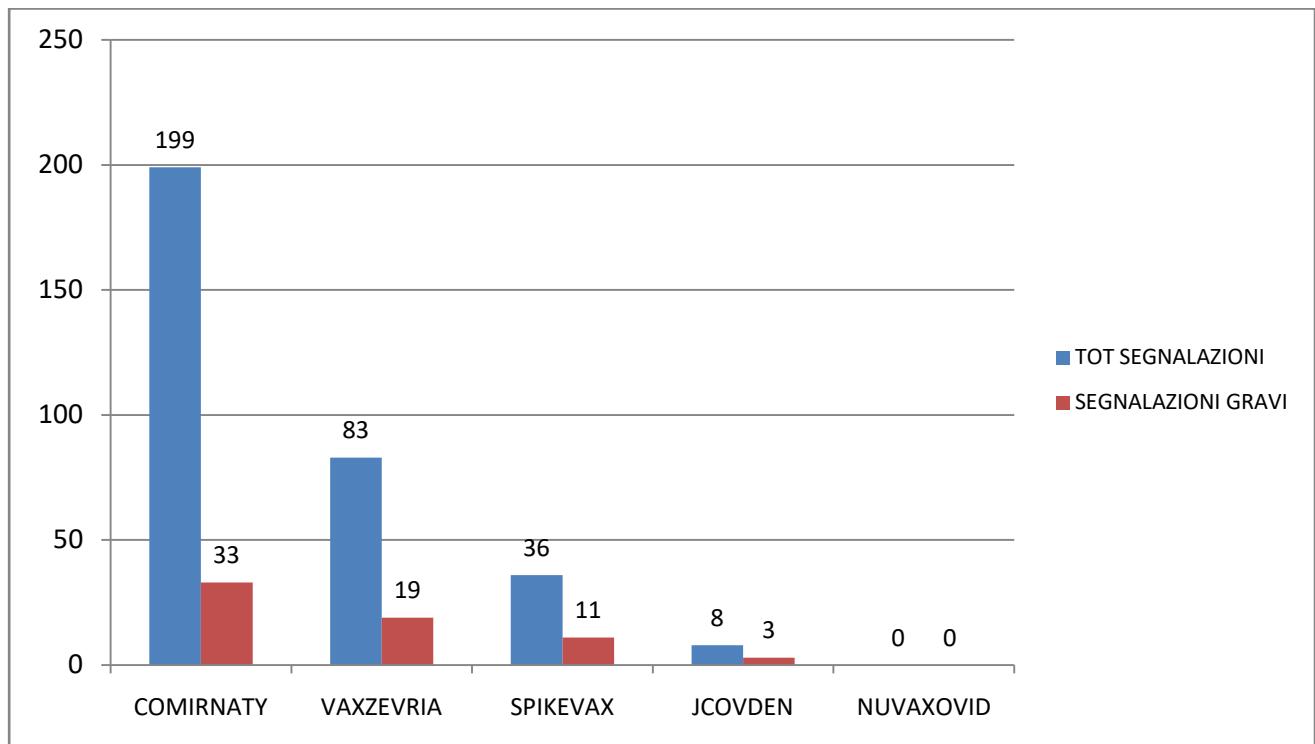


Fig.14 Distribuzione delle segnalazioni (totali e gravi) per tipologia di vaccino, indipendentemente dalla dose-
Fonte: RNF - dati estratti il 15/12/2022

DISTRIBUZIONE PER FONTE - ASL FROSINONE

Confrontando i dati aziendali (ASL Frosinone) con il contesto nazionale emerge una notevole discrepanza per quanto concerne la distribuzione per **tipologia di segnalatore**: in Italia, nel periodo analizzato (dall'inizio della campagna vaccinale al 26/09/2022), il 62% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 38% da paziente/cittadino; nella ASL di Frosinone, le segnalazioni validate dallo scrivente (Responsabile Locale di Farmacovigilanza) ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza, pervengono per il 38,5% da operatori sanitari (di cui 31,3% medici; 2,4% farmacisti; 4,8% altri operatori socio-sanitari) e per il restante 61,4% da pazienti/cittadini.

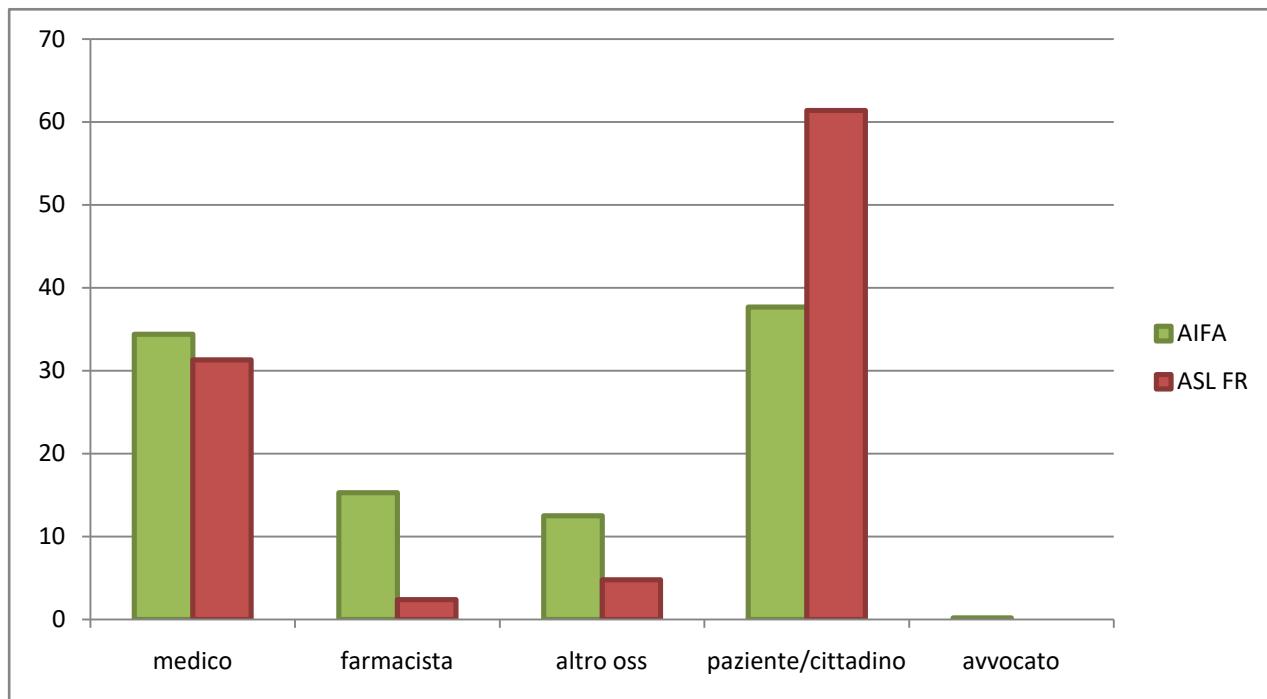


Fig. 14 Tipologia di segnalatore delle schede inserite dall'inizio della campagna vaccinale in Italia VS ASL Frosinone

Fonte: Rapporto n. 13 sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID -AIFA
 Rete Nazionale Farmacovigilanza (Dati aziendali estratti in data 15/12/2022)

L'analisi dei dati aziendali evidenzia il ruolo preponderante che quest'ultima tipologia di segnalatore (paziente/cittadino) sta ricoprendo nella segnalazione spontanea dei vaccini anti-COVID-19. Essendo il trend invertito rispetto al dato nazionale, si ritiene necessario sensibilizzare gli operatori sanitari di questa azienda a segnalare qualsiasi sospetto evento avverso riscontrato, noto o non noto, a seguito della somministrazione di vaccini al fine di consentire un'accurata vigilanza post-marketing a tutela della salute pubblica. Si sottolinea inoltre che le segnalazioni di sospette reazioni avverse realizzate da operatori sanitari, rispetto a quelle inviate da pazienti/cittadini, forniscono informazioni più chiare e dettagliate sull'anamnesi clinica del paziente, sul farmaco sospetto e sulle terapie concomitanti fornendo dati di qualità, indispensabili per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Come si effettua una segnalazione di sospetta reazione avversa?

La segnalazione di sospetta reazione avversa può essere effettuata secondo **una delle seguenti modalità:**

- compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (All.1) e invio via e-mail al seguente indirizzo e-mail: farmacovigilanza@aslfrosinone.it;
- compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa e invio via e-mail, al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.
- direttamente on-line sul sito AIFA collegandosi al seguente link: <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/segnalazione/>

Si ricorda altresì, che un ampio numero di segnalazioni non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza. Segnalare sospetti eventi avversi a farmaci o vaccini è estremamente importante poiché le segnalazioni spontanee costituiscono un indispensabile strumento per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare la salute pubblica. Le informazioni fornite dai segnalatori verranno gestite dalla scrivente struttura, per adempiere ad obblighi di legge in materia di Farmacovigilanza. I dati personali verranno trattati in conformità alla normativa vigente per le sole finalità legate alla tracciatura dell'evento. A seguito della valutazione del caso, il segnalatore potrebbe essere ricontattato qualora vi fosse la necessità di reperire ulteriori informazioni.

Si coglie l'occasione per Augurare un Buon Natale e Felice Anno Nuovo a tutti dalla UOC Farmacia ASL Frosinone.

Riferimenti

1. Farmainforma Numero Speciale - La vaccinovigilanza in Italia- Marzo 2018
2. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19 Rapporto numero 13 - Periodo dal 27/12/2020 al 26/09/2022- www.aifa.gov.it
3. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19Rapporto numero 12-Periodo dal 27/12/2020 al 26/06/2022 - www.aifa.gov.it
4. Nota Prot. 41380 del 05/12/2022 "Nuove modalità di segnalazioni sospette reazioni avverse"
5. Nota Prot. 00036798 del 09.06.2022 "Misure Transitorie per l'entrata in esercizio della Nuova rete di Farmacovigilanza"
6. "Come segnalare una reazione avversa"- <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>
7. Regolamento UE 1235/2010- <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>
8. Direttiva 2010/84/UE- <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>
9. Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)- <https://servizionline.aifa.gov.it/portale/#/fmv/home>
10. Anagrafe Vaccinale Regionale (AVR)- <https://www.salutelazio.it/anagrafe-vaccinale-regionale1>

Gentile Dottore,

si coglie l'occasione per ricordare l'importanza e l'obbligo della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare la salute pubblica

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPESTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrisinone.it

uocfarmacia@aslfrisinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/> sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA AZIENDA ASL FROSINONE

via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822306

uocfarmacia@aslfrosinone.it

DIRETTORE: Dr. Fulvio Ferrante

GRUPPO di LAVORO: Dr.ssa Marta Limodio, Dr.ssa Sabrina Crescenzi, Dott.ssa Alessandra Iadecola, Dott.ssa Lorena Marziale