

Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini anti-COVID 19 in Friuli Venezia Giulia

periodo: 26/12/2020 – 27/12/2021

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA

30 settembre 2022

A cura di: Dott.ssa Samez Sarah, Dott.ssa Paola Rossi, Dott.ssa Cristina Zappetti

Indice dei contenuti

Premessa

Finalità del report

Metodi

- 1. Vaccinazioni per il COVID-19 in Friuli Venezia Giulia**
 - 2.1 Numero e tasso di segnalazione
 - 2.2 gravità delle reazioni segnalate
 - 2.3 esito delle reazioni avverse
 - 2.4 qualifica del segnalatore
 - 2.5 nesso di causalità
- 2. Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini per il COVID-19**
 - 3.1 Vaccino Comirnaty (pfizer/BioNTech)
 - 3.2 Vaccino Spikevax (ex-COVID 19 Vaccino Moderna)
 - 3.3 Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)
 - 3.4 COVID-19 Janssen
- 3. Conclusioni**

Premessa

I vaccini come tutti i medicinali non sono esenti da possibili effetti avversi, che occasionalmente possono verificarsi dopo la loro somministrazione. Per tale motivo, la vaccinovigilanza ha un ruolo cruciale nel monitoraggio e nella continua valutazione delle reazioni avverse segnalate, con la principale finalità di consentire che il rapporto rischio/beneficio sia sempre a favore del beneficio.

Dati sulla sicurezza di farmaci e vaccini possono essere ricavati da differenti fonti: studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, segnalazioni di sospette reazioni avverse spontanee e non.

Nella fase post-marketing le segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa (ADR Adverse Drug Reaction) costituiscono un'importante fonte di informazioni attraverso cui è possibile rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali nella normale pratica clinica.

Le sospette reazioni avverse che seguono all'immunizzazione (Adverse Event Following Immunization AEFI) sono segnalate e raccolte nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Lo strumento che consente di raccogliere le segnalazioni di sospette reazioni avverse è la Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Si tratta di un network esteso su tutto il territorio nazionale, che connette l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, i relativi Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV), le Aziende sanitarie e gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). Attiva dal 2001, la Rete garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee, ma anche la pronta e capillare diffusione delle informazioni in merito alla sicurezza dei medicinali da parte degli enti regolatori.

La RNF è inoltre in collegamento operativo con EudraVigilance, un database gestito dall'EMA (l'Agenzia Europea per i Medicinali), attraverso cui si attua la gestione, a livello europeo, dei dati sulle sospette reazioni avverse derivanti sia dal contesto nazionale che dalle Aziende farmaceutiche.

Il D. Lgs 219/2006, Titolo IX, prevede che vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse a vaccini. Il decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015 recepisce le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE). In particolare, il decreto introduce importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali.

È richiesto di segnalare qualsiasi tipo di sospetta reazione avversa (grave, non grave, nota, non nota), sia derivante dall'uso di un medicinale conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), sia dall'uso al di fuori delle normali condizioni di autorizzazione, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale, ma anche gli errori terapeutici e l'esposizione professionale.

Il decreto introduce inoltre una tempistica ben precisa per la segnalazione delle sospette reazioni avverse: il segnalatore è tenuto a trasmettere la scheda entro 2 giorni, ed entro 36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi), al responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di competenza.

Le modalità di segnalazione delle sospette reazioni avverse vengono esplicitate nella pagina regionale dedicata alla farmacovigilanza all'indirizzo: <https://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVFG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA118/>

CHI PUO' SEGNALARE

Chiunque può effettuare una segnalazione spontanea di una sospetta reazione avversa: operatori sanitari, ditte farmaceutiche e cittadini. La normativa vigente prevede che le segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali siano effettuate da parte degli operatori sanitari entro due giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza. L'obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

COSA SEGNALARE

Secondo la nuova definizione introdotta dalla normativa europea, una reazione avversa (ADR) è intesa come **effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale**. Questa definizione rende oggetto di segnalazione non solo le sospette reazioni avverse che si manifestano nel contesto delle indicazioni d'uso autorizzate di un farmaco o vaccino, ma anche quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, uso improprio (misuso), uso al di fuori delle indicazioni autorizzate (off label), sovradosaggio ed esposizione professionale.

COME SEGNALARE

A partire dal 20 giugno 2022 è attiva la nuova Rete Nazionale (nRNF) di Farmacovigilanza, il sistema con vengono raccolte, gestite e analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini.

Una segnalazione di sospetta reazione avversa può essere effettuata in uno dei seguenti modi:

A) direttamente online, seguendo la procedura guidata della <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/> ;

B) compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa in formato elettronico e inviandola direttamente al Responsabile Locale di Farmaco Vigilanza (RLFV) della struttura di appartenenza (per l'operatore sanitario) o della Azienda sanitaria di residenza (per il cittadino), via mail o fax.

Per assicurare un efficiente funzionamento del sistema nazionale di Farmacovigilanza l'AIFA si avvale dei Centri regionali di FV, dislocati nelle diverse regioni con funzione di nodo di collegamento tra le strutture centrali e locali.

Nella nostra regione il CRFV, attivo dal 2013, ha sede presso la Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità (DCS) e si avvale della collaborazione delle Aziende sanitarie universitarie di Trieste e Udine per la parte tecnico-scientifica e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), nonché di tutti gli Enti del Servizio sanitario regionale per la parte operativa. Il CRFV collabora costantemente e attivamente con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), coordinando le attività di farmacovigilanza a livello regionale. Il Centro verifica inoltre la qualità e la completezza dei dati inseriti nella RNF in merito alle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse in FVG; per le ADR di natura "grave" valuta la possibile correlazione tra il farmaco/vaccino sospetto e la reazione avversa segnalata.

Tutte le attività di Farmacovigilanza relative alla regione FVG sono consultabili sul sito ad essa dedicato : <https://www.regione.fvg.it/rafvg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA118/>

Finalità del report

Il presente Rapporto analizza i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini per il COVID-19, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla Regione Friuli Venezia Giulia nel periodo dal 26 dicembre 2020 al 27 dicembre 2021, confrontandoli con i dati del report AIFA riferito allo stesso periodo.

Fonte dei dati e metodi

Per la redazione di questo report sono state considerate le sospette reazioni avverse a seguito dell'immunizzazione (AEFI) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2021. Per l'estrazione e l'analisi dei dati sono stati utilizzati gli applicativi web VigiSegn e FINDER, che vengono alimentati direttamente dalla RNF. Le segnalazioni prese in esame fanno riferimento alla Regione Friuli Venezia Giulia e comprendono le segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini per il COVID-19, a cui sono state escluse le segnalazioni provenienti dalla letteratura (data estrazione dati settembre 2022). Il tasso annuo di segnalazione regionale è stato calcolato come numero di segnalazioni per 100.000 dosi di vaccino.

1. Vaccinazioni effettuate e andamento delle segnalazioni in Friuli Venezia Giulia nel periodo dal 27/12/2020 al 26/12/2021

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

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

Le dosi somministrate in FVG nel periodo dal 26/12/2020 al 27/12/2021 sono state complessivamente 2.034.866 di cui 1.428.921 (70,2%) sono dosi di Comirnaty, 23.771 (1,2%) da Janssen, 314.623 (15,5%) da Spikevax e 258.829 (12,7%) da Vaxzevria, le restanti 8.722 (0,4%) dosi non sono state classificate.

Al 26/12/2021 le persone residenti o domiciliate in FVG che hanno ricevuto una prima dose di vaccino anti-COVID 19 sono pari a 930.751 (77,5% popolazione FVG)

Alla data del 26/12/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 3.640 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 2.034.866 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 179 ogni 100.000 dosi somministrate. A livello nazionale, invece, alla data del 26/12/2021 sono state inserite 117.920 segnalazioni di sospetta reazione avversa il tasso di segnalazione si assesta intorno a 109 ogni 100.000 dosi somministrate.

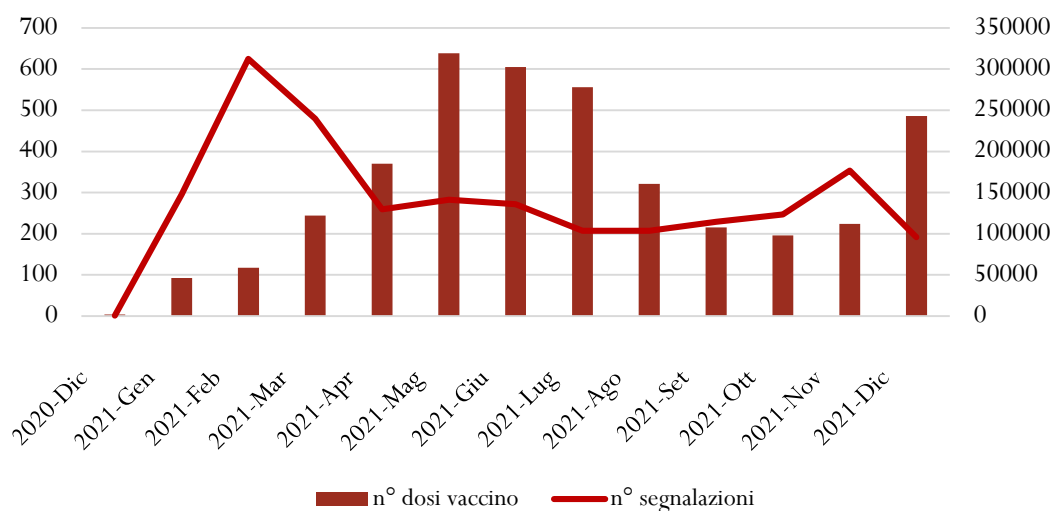
Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/12/2021	Dosi somministrate al 26/12/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	2536	1.428.921	176
Spikevax	357	314.623	110
Vaxzevria	747	258.829	288
Janssen	32	23.771	135
Totale	3672*	2.026.144**	181

*il numero di segnalazioni per vaccino è maggiore rispetto al totale di schede di segnalazione, perché in una segnalazione possono essere inseriti uno o più vaccini;

**il totale delle dosi somministrate è inferiore alle dosi complessive di vaccino anti-COVID 19, in quanto nella tabella sono state escluse le dosi di vaccino, dove il nome commerciale non è stato specificato.

L'andamento temporale delle segnalazioni, per tutti i vaccini e per tutte le dosi è riportato nel Grafico 1. Si ricorda che tale andamento è una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e può modificarsi nel tempo.

Grafico 1 - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per mese di insorgenza dell'evento, in funzione del totale di dosi di vaccino somministrate;



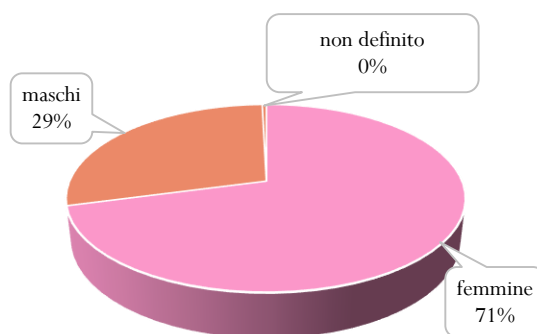
L'andamento del numero di segnalazioni è sovrapponibile a quello registrato a livello nazionale e presentato nel rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID 19 di AIFA.

Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

Distribuzione per età e sesso

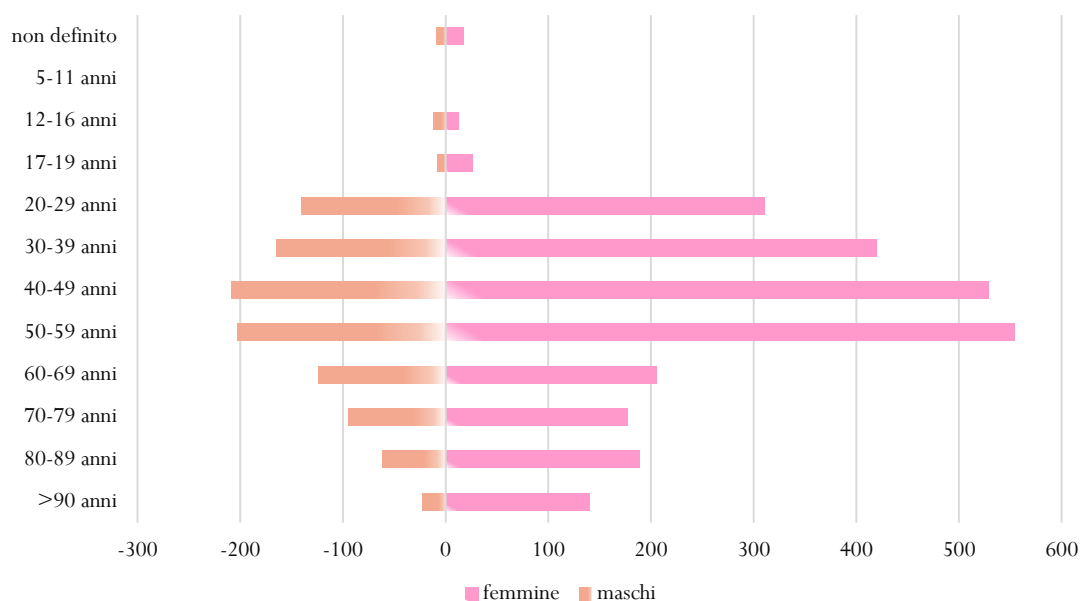
L'età media delle persone che hanno segnalato un'AEFI in FVG è di 51,2 anni, mentre l'età media nazionale risulta inferiore con 47,2 anni di età. Per quanto riguarda la percentuale di segnalazione in base al sesso del paziente, nonostante un'esposizione al vaccino sovrapponibile tra i generi (52,0% per le donne e 47,9% gli uomini) il 70,7% delle segnalazioni riguarda le donne (n=2.577) e il 28,7% gli uomini (n=1048), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata (il sesso non è riportato nello 0,4% (n=15) delle segnalazioni). Tale distribuzione del numero di segnalazioni è paragonabile a quanto osservato a livello nazionale, con il 70% di segnalazioni che hanno riguardato donne (148/100.000 dosi) e il 29% uomini (65/100.000 dosi), solo nell'1% dei casi non è stato registrato il sesso.

Grafico 2 - distribuzione percentuale del sesso indicato nelle segnalazioni da vaccini per il COVID-19;



Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose del vaccino è riportato nel grafico che segue.

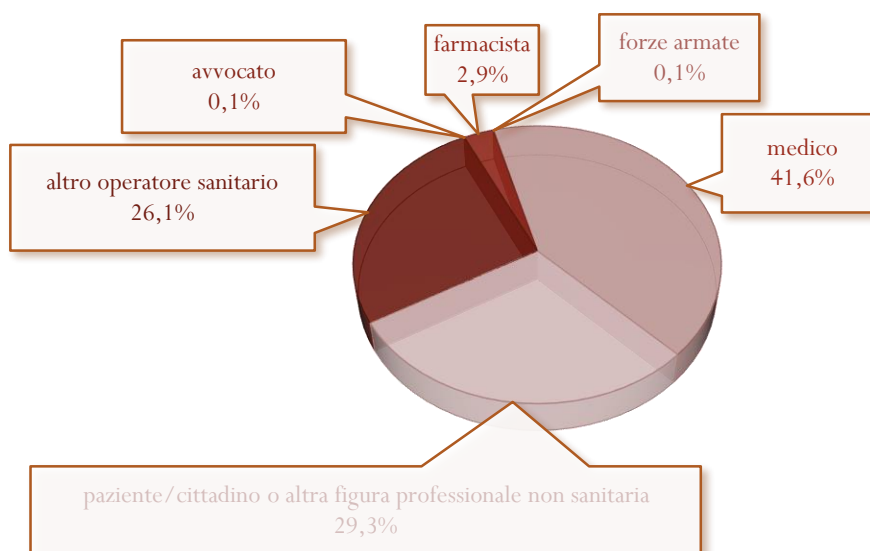
Grafico 3 - distribuzione del tasso di segnalazione suddiviso per classe d'età e genere;



Distribuzione per tipologia di segnalatore

Nel grafico 4 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Le segnalazioni sono state effettuate per il 41,6% (n=1.515) da medici, per il 29,3% (n=1.066) da pazienti/cittadino o altra figura professionale non sanitaria, per il 26,1% (n=951) da altro operatore sanitario (infermiere, operatore socio-sanitario,..), per il 2,9% (n=104) da farmacista e rispettivamente per lo 0,1% (n=2) da avvocati o appartenenti alle forze armate. L'alta percentuale di segnalazioni da operatori sanitari, unita alla capillare organizzazione del sistema di farmacovigilanza italiano consente di avere schede ben documentate, soprattutto nel caso di eventi gravi.

Grafico 4 - distribuzione del numero di segnalazioni per tipologia di segnalatore;



Distribuzione per gravità ed esito

Si ricorda che, il grado di severità di una reazione avversa non è soggettivo. La normativa vigente per reazione avversa grave intende una reazione che:

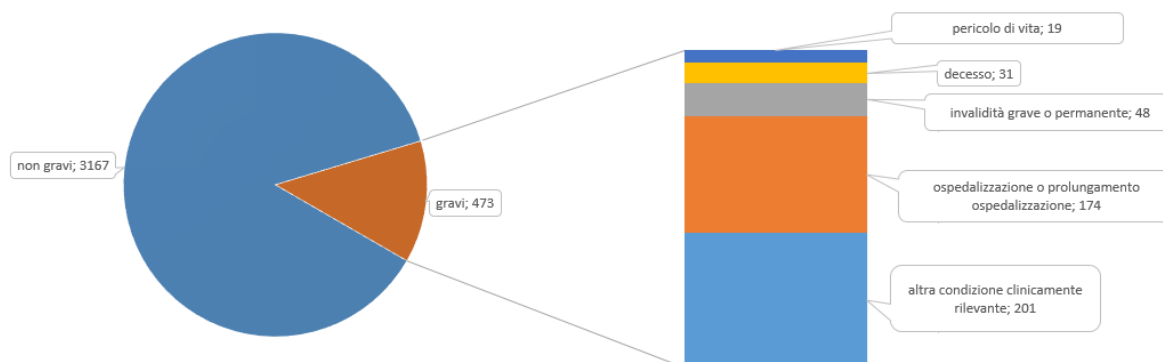
- ha provocato decesso,
- ha provocato ospedalizzazione o prolungamento della stessa,
- ha provocato invalidità grave o permanente,
- ha messo in pericolo di vita,
- ha provocato anomalie congenite/deficit nel neonato,
- ha provocato altra condizione clinicamente rilevante (IME - Important Medically Event).

Al 26/12/2021 il 12,9% delle segnalazioni sono classificate come “gravi” (n=473) con un tasso di segnalazione di 23/100.000 dosi somministrate, mentre gli eventi “non gravi” rappresentano l’87,0% delle segnalazioni (n=3.167) con un tasso di segnalazione di 157/100.000 dosi.

A livello nazionale, il 16,2% (n=19.055) delle segnalazioni si riferisce ad eventi avversi gravi con un tasso di 91/100.000 dosi somministrate, mentre l’83,7% (n. 98.717) delle segnalazioni inserite è riferita a eventi non gravi, con un tasso di 17,6/100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (la gravità non è riportata nello 0,1% delle segnalazioni, n=148).

Dalla distribuzione complessiva per tipologia di gravità sul totale delle segnalazioni definite gravi emerge che il 5,5% (n=201) delle ADR ha provocato “altra condizione clinicamente rilevante” secondo i criteri IME, il 4,8% (n= 174) delle ADR ha provocato “ospedalizzazione o prolungamento” della stessa, il 1,3% “invalidità grave o permanente (n=48)” seguito da “decesso” nel 0,8% dei casi (n=31), dal pericolo di vita 0,5% (n=19).

Grafico 5 - distribuzione del numero di segnalazioni suddiviso per tipologia di gravità delle segnalazioni da vaccino anti-COVID 19;



L’analisi complessiva delle segnalazioni in funzione dell’esito ha permesso di rilevare che nella maggior parte dei casi (43,0%) si è verificata una risoluzione completa dell’ADR (n=1.567), mentre nel 32,3% si è registrato un miglioramento (n=1.178), nel 17,4% l’esito è “non ancora guarito” (n=633), nel 4,0% dei casi l’esito non è disponibile (n=147), nel 2,3% vi è una “risoluzione con postumi” (n=84), mentre il decesso è registrato nello 0,8% dei casi (n=31).

Tabella 1 - Distribuzione del numero di segnalazioni per esito della reazione avversa ed incidenza percentuale;

Etichette di riga	n. segnalazione	Incidenza %
risoluzione completa ADR	1567	43,0
miglioramento	1178	32,5
non ancora guarito	633	17,4
non disponibile	147	4,0
risoluzione con postumi	84	2,3
decesso	31	0,8
Totale complessivo	3.640	100,0

L'esito della reazione avversa non è un parametro statico, ma può venire successivamente aggiornato a seguito dalla risposta del segnalatore alle richieste di follow up da parte dei responsabili locali di farmacovigilanza.

La normativa vigente stabilisce, infatti, che i follow up delle sospette reazioni avverse possano essere richiesti al segnalatore dal responsabile aziendale di farmacovigilanza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi in cui ciò è ritenuto necessario e comunque per le reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabili. Per i casi di reazioni avverse ad esito fatale, la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza è comunque sempre tenuta ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA entro sette giorni solari e da inserire nella rete nazionale di farmacovigilanza nell'apposita sezione follow-up.

Complessivamente, nel periodo in esame, le segnalazioni con esito decesso sono pari al 0,8% del totale. Si tratta di 31 segnalazioni, il 51,6% relative a donne (n=16) e il 48,4% a uomini (n=15). L'età media è di 80,5 anni e nella maggior parte dei casi sono presenti patologie concomitanti quali: demenza senile e cognitiva, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, patologie cardiache e ictus.

Il tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso compreso tra 0 e 14 giorni è stato segnalato nel 53,1% dei casi, non definito nel 9,4% dei casi e con intervallo maggiore di 14 giorni nel rimanente 34,3% dei casi.

A livello nazionale, il decesso è avvenuto nello 0,7% dei casi (n=758), indipendentemente dalla tipologia di vaccino somministrato. L'età media di questi decessi è risultata pari a 79 anni e ha riguardato per il 46,4% donne (n=352) e per il 52,6% uomini (n=399).

Le Agenzie Regolatorie a livello globale monitorano e valutano costantemente i casi fatali. Soprattutto nel periodo pandemico, a fronte di un elevato numero di dosi di vaccino somministrate sono stati registrati dei decessi da parte di tutti i sistemi di farmacovigilanza, che molto spesso, a seguito di un'attenta valutazione non sono risultati correlabili alla vaccinazione, ma a fattori concomitanti (patologie croniche, ricovero in casa di cura, ..) che rappresentano un plausibile fattore predisponente l'evento morte.

Tutte le segnalazioni con esito decesso presentano una valutazione del nesso di causalità con l’algoritmo del WHO, in base al quale il 67,7% dei casi (21/31) risulta “non correlabile”, il 18,7% (6/31) “indeterminato”, il 9,7% (3/31) “correlabile”, mentre il 6,2% dei casi (1/31) risulta “inclassificabile” per mancanza di informazioni sufficienti.

Nei casi ritenuti correlabili, si tratta di due pazienti di genere maschile e uno femminile, con un’età media di 77,3 anni, in un solo caso non erano presenti patologie concomitanti, l’evento decesso si sono verificati da un minimo di 10 giorni ad un massimo di 23 giorni, dopo aggravamento delle condizioni del paziente.

Nel rapporto sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID 19 di AIFA viene riportato l’esito dell’analisi dei casi fatali effettuata nelle banche dati Statunitense, svizzera e del Regno Unito dalla quale emerge che la maggior parte dei casi ha coinvolto persone anziane o con malattie di base.

Analogamente a quanto emerso dall’analisi della banca dati statunitense i decessi segnalati dopo somministrazione di vaccino restano un evento raro. In FVG, infatti, sul totale delle persone vaccinate (930.571) i decessi sono stati segnalati nello 0,0033% dei casi, analogamente con quanto segnalato dal VAERS (0,0022% sul totale di popolazione vaccinata).

Da un’attenta revisione dei casi fatali descritti nei rapporti EMA non sono emerse evidenze scientifiche robuste a supporto di un rischio specifico di mortalità a seguito della somministrazione dei vaccini per il COVID-19.

Nesso di causalità

La definizione del nesso di causalità (causality assessment) tra farmaco e reazione avversa è fondamentale nell’analisi dei dati della segnalazione spontanea, in quanto consente una valutazione sulla probabilità che una certa reazione avversa sia collegata alla terapia. In Italia il sistema della segnalazione spontanea utilizza l’algoritmo di Naranjo per le segnalazioni da farmaci e quello dell’OMS per le segnalazioni da vaccini.

In accordo con le linee guida AIFA per i Centri regionali di farmacovigilanza, per tutte le 473 ADR gravi da vaccini per il COVID-19 inserite in RNF dalla Aziende Sanitaria nel periodo in analisi (sono state escluse le segnalazioni gravi inserite direttamente dalle ditte farmaceutiche in Eudravigilance), è stato calcolato il nesso di causalità utilizzando l’algoritmo OMS per i vaccini (Tabella 2).

Tabella 2 - nesso di causalità e incidenza %

Nesso di causalità	n. segnalazioni	Incidenza %
correlabile	222	46,7
inclassificabile	16	3,6
indeterminato	83	17,5
non correlabile	152	32,2
Complessivo	473	100,0

La valutazione del nesso di causalità è inoltre fortemente dipendente dalla qualità delle informazioni presenti nella scheda di segnalazione. Maggiore è la qualità del dato, migliore risulta la valutazione del nesso. Si precisa che tale valutazione non ha finalità diagnostiche e/o medico legali, ma è rivolta ad identificare nuove informazioni che suggeriscono una nuova potenziale associazione causale o un nuovo

aspetto di una associazione nota tra un medicinale, tali da giustificare approfondimenti con ulteriori strumenti ed intervenire, eventualmente, con appropriate azioni regolatorie al fine di rendere l'uso dei medicinali sempre più sicuro.

Analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini per il COVID-19

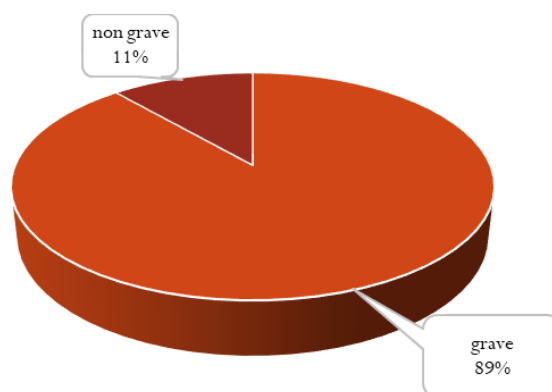
Gli AEFI sono inseriti in RNF secondo un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) che prevede termini predefiniti (concetti medici unici come segni, sintomi, malattie, ecc.), successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi)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

Nei paragrafi successivi, sono descritte le analisi delle segnalazioni per tipologia di evento segnalato in base alla SOC e al termine preferito (PT) per i cinque vaccini utilizzati. Poiché una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni. Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione

2.2.1 Vaccino Comirnaty (pfizer/BioNTech)

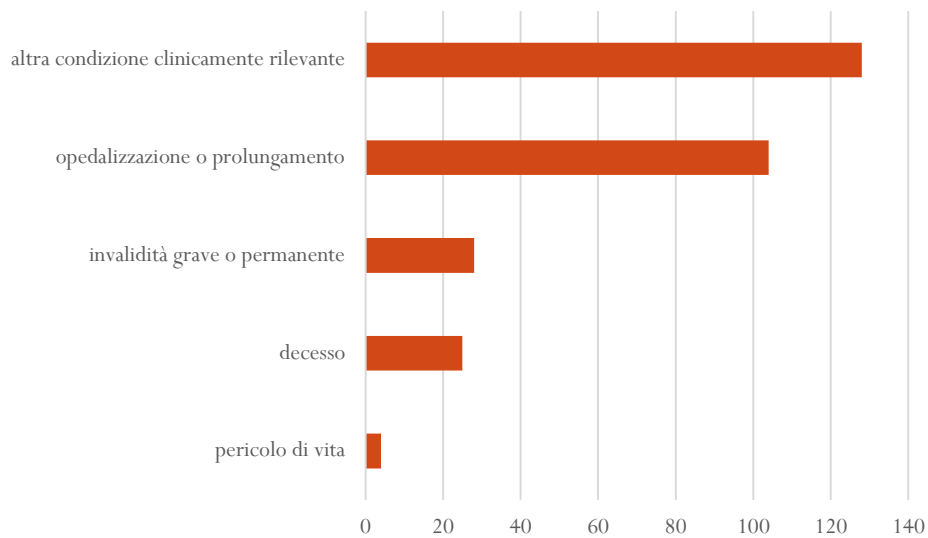
Sono state inserite 2.516 segnalazioni per il vaccino Comirnaty, con un tasso di segnalazione di 176 casi ogni 100.000 dosi di Comirnaty somministrate. L'88,6% (n=2.228) delle segnalazioni da Comirnaty sono state inserite come "non gravi", mentre l'11,4% (n=288) sono state inserite con codifica "grave", come riportato nel grafico 6.

Grafico 6 - distribuzione percentuale della gravità delle segnalazioni da Comirnaty;



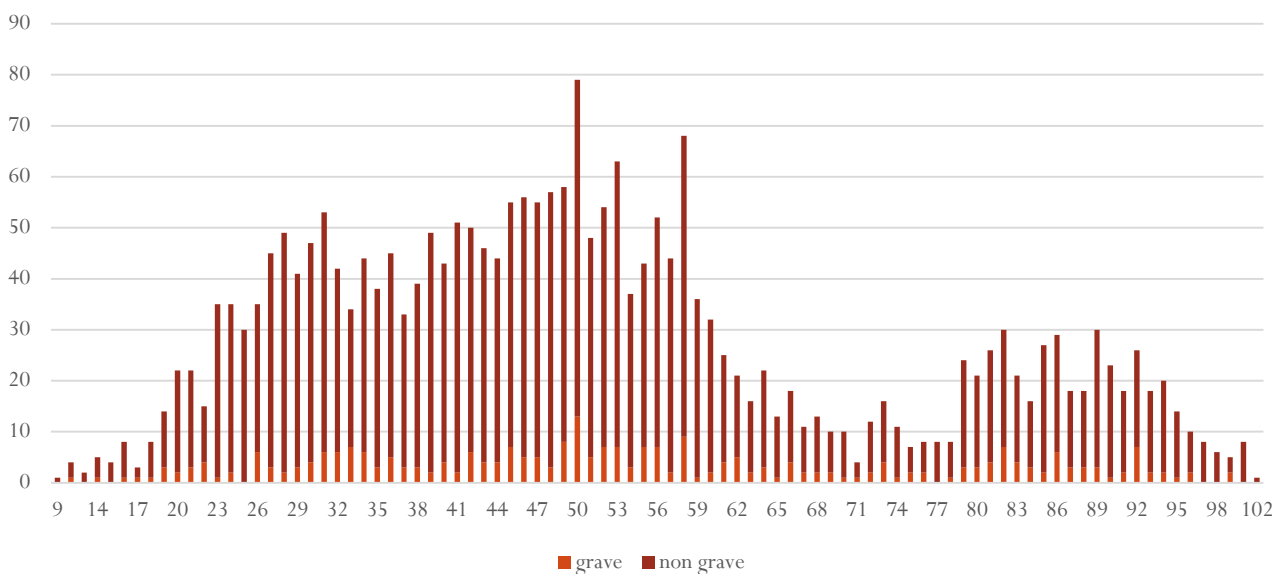
Il criterio di gravità maggiormente riportato è "altra condizione clinicamente rilevante" che rappresenta il 5,1% (n=128) delle segnalazioni gravi da Comirnaty, seguito da "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione" con il 4,1% (n=104), il 1,1% (n=28) da "invalidità grave o permanente", 0,9% (n=24) con "decesso" e l'0,1% (n=4) è "pericolo di vita".

Grafico 7 - distribuzione della tipologia di gravità delle segnalazioni da Comirnaty;



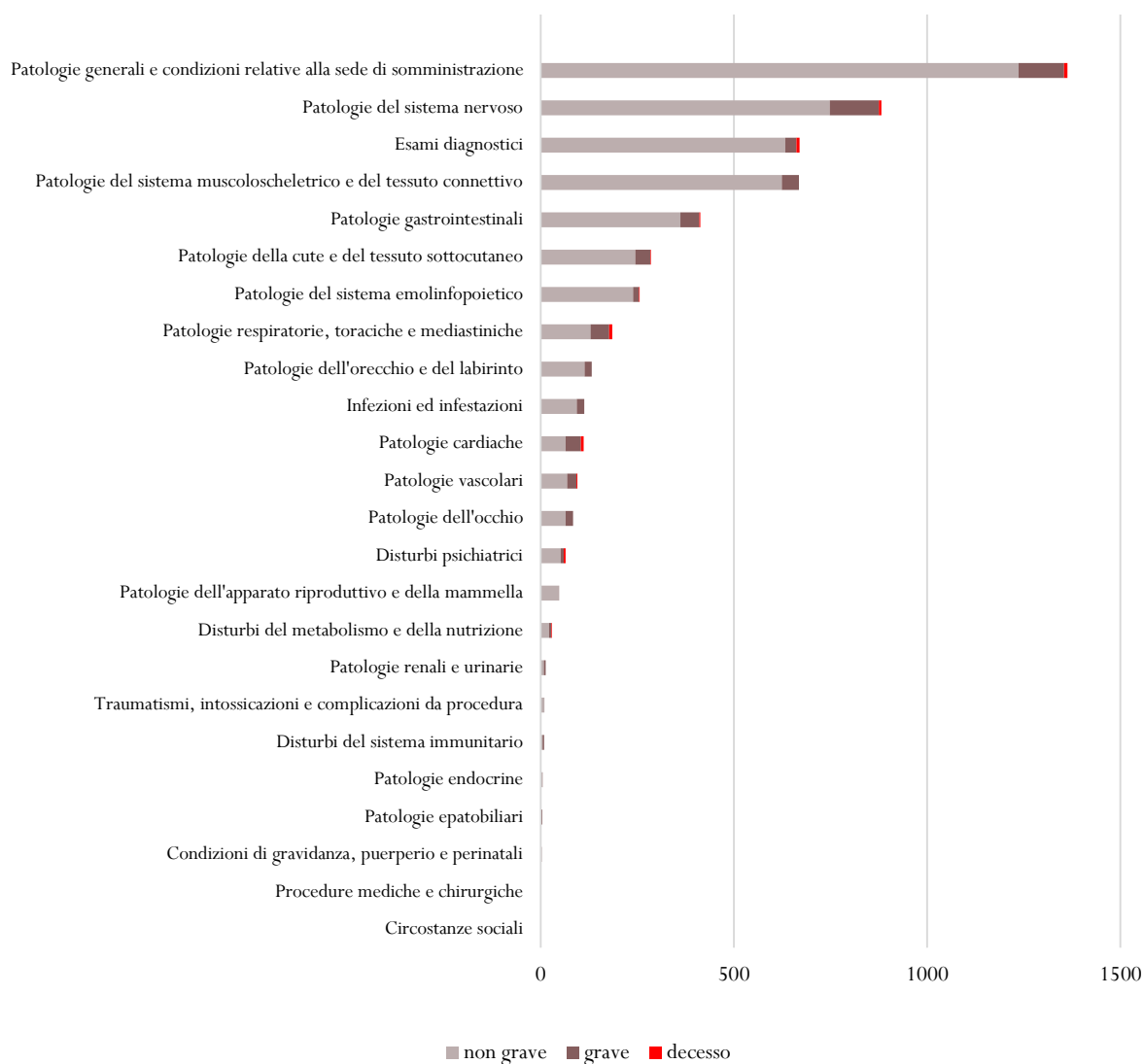
Il 40,7% delle segnalazioni complessive (gravi e non gravi) riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell'evento avverso, laddove in circa il 34,2% dei casi è riportato l'esito "miglioramento" al momento della segnalazione, nel 18,6% dei casi l'esito è "non ancora guarito", nel 3,5% "non disponibile", nel 1,9% "risoluzione con postumi" e nello 0,9% dei casi è stato indicato il "decesso", di cui una segnalazione risultata correlabile al vaccino. Il caso di decesso ha coinvolto un uomo di 90 anni dopo somministrazione del vaccino Comirnaty, è stata valutata correlabile con l'inefficacia del vaccino nella prevenzione all'infezione da COVID-19, l'aggiornamento dell'esito decesso si è verificato 3 mesi dopo il riscontro della positività al tampone per il COVID-19. 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.

Grafico 8 - distribuzione del numero di segnalazioni in base alla tipologia di gravità degli eventi suddiviso per età;



Nel Grafico 9 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica. Come già evidenziato nei Rapporti dell’AIFA, il maggior numero di sospette reazioni avverse al vaccino Comirnaty rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione.

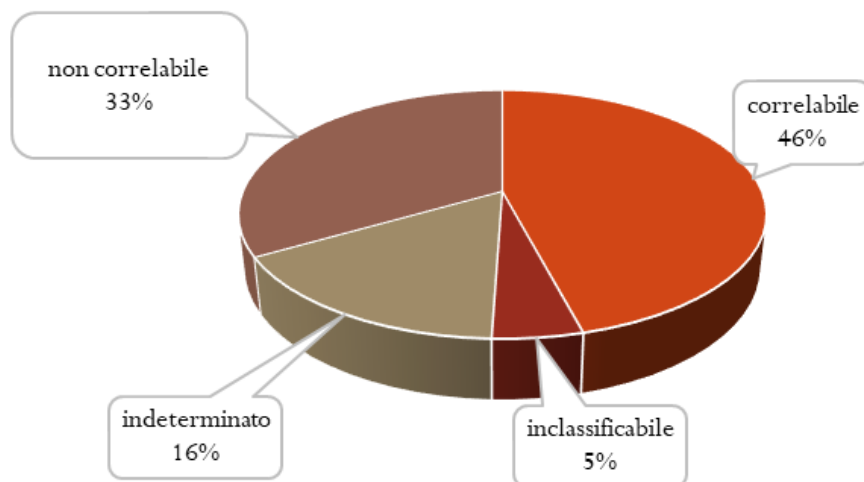
Grafico 9 - distribuzione del numero di MedDRA SOC segnalate per il vaccino Comirnaty;



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.

Per quanto riguarda la valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni da Comirnaty, è stato valutato con l’algoritmo OMS per le schede gravi ed inserito nella RNF.

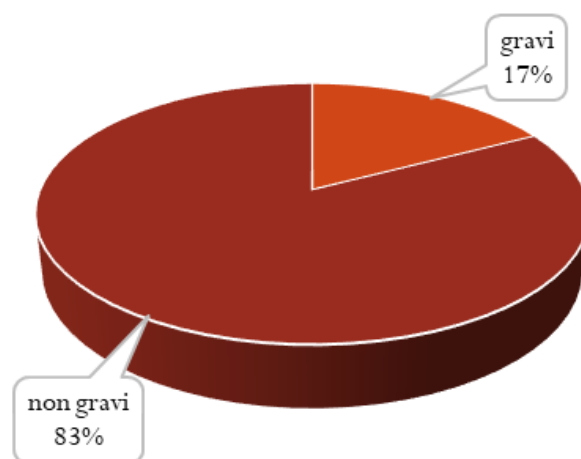
Grafico 10 - distribuzione del nesso di causalità nelle segnalazioni gravi da Comirnaty;



2.2.2 Vaccino Spikevax (ex-COVID 19 Vaccino Moderna)

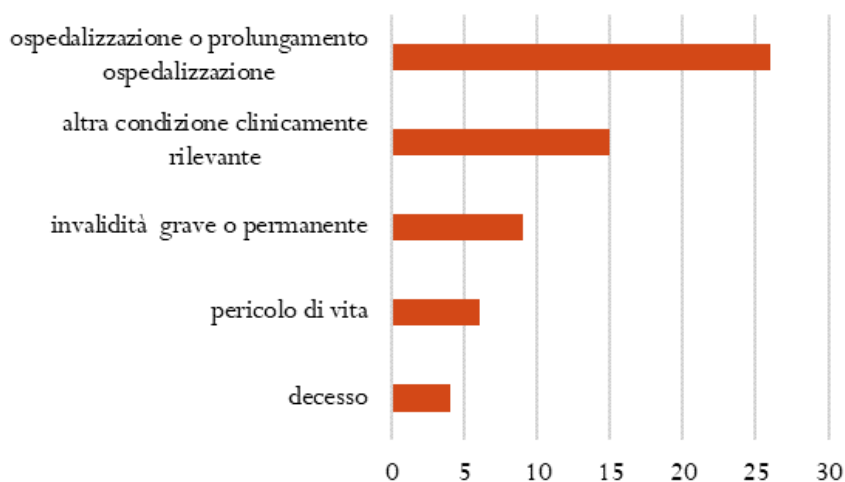
Sono state inserite 346 segnalazioni per il vaccino Spikevax, con un tasso di segnalazione di 110 casi ogni 100.000 dosi somministrate. La maggior parte di queste segnalazioni, circa l'82,9% (n=286) sono state inserite come non gravi, mentre il 17,1% (n=60) come gravi, come riportato nel grafico 11.

Grafico 11 - distribuzione percentuale della gravità delle segnalazioni da Spikevax;



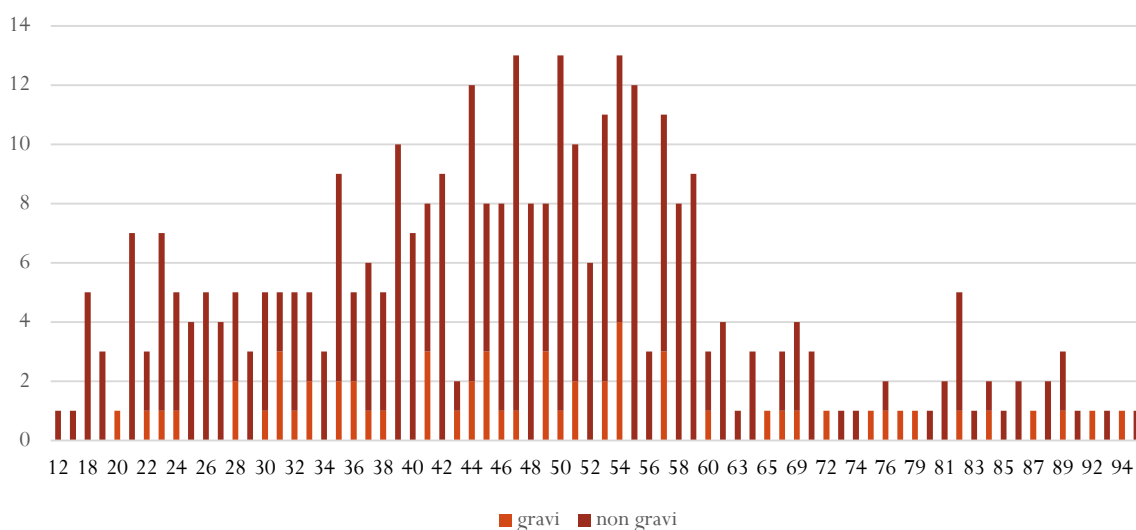
Il criterio di gravità maggiormente riportato è “ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” che rappresenta il 7,5% (n=26) delle segnalazioni gravi da Spikevax, seguito da “altra condizione clinicamente rilevante” con il 4,3% (n=15), il 2,6% (n=9) con “invalidità grave o permanente”, l’1,7% (n=6) con “pericolo di vita” e 1,1% (n=4) con “decesso”.

Grafico 12 - distribuzione della tipologia di gravità delle segnalazioni da Spikevax;



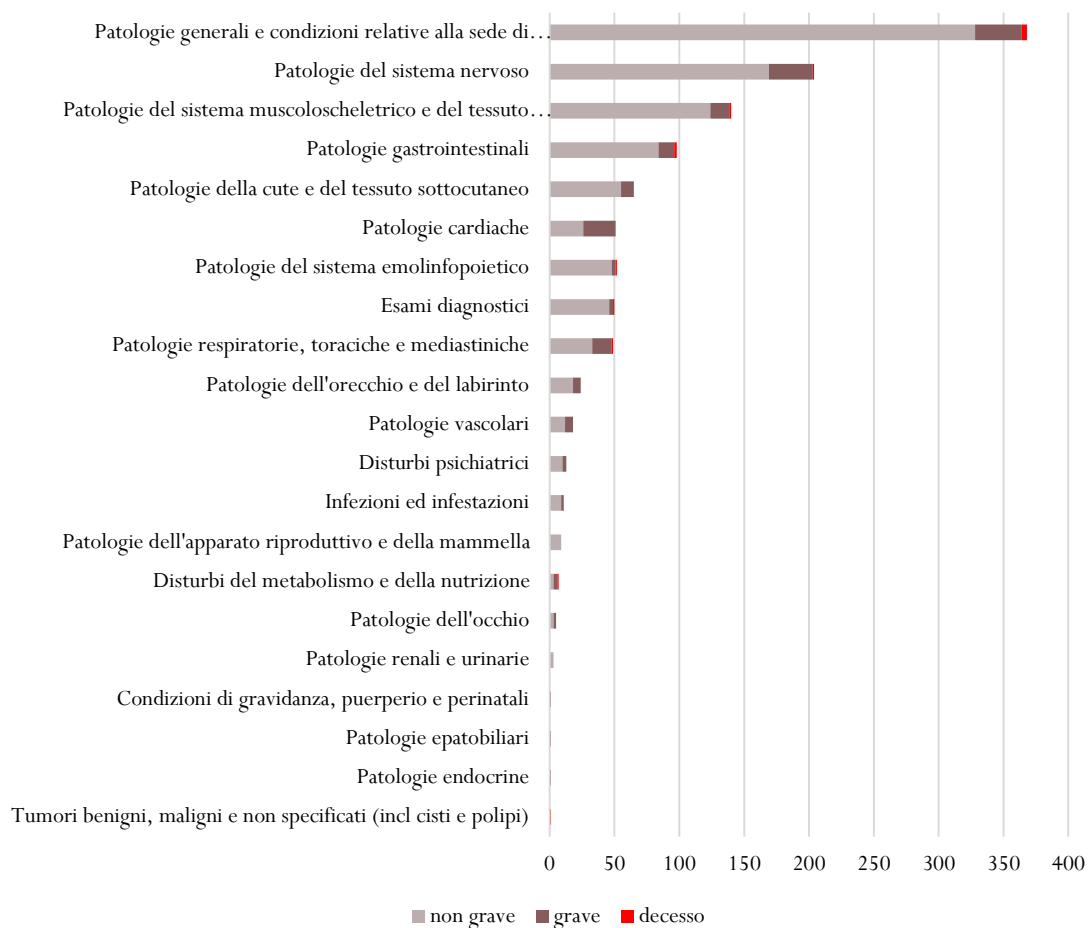
Il 36,1% (n=125) delle segnalazioni complessive riporta come esito la “risoluzione completa dell’ADR” o il miglioramento dell’evento avverso, nel 35,2% (n=122) dei casi è riportato l’esito “miglioramento”, “non ancora guarito” nel 16,8% (n=58), 7,0% (n=23) non è disponibile, nel 4,2% (n=14) vi è “risoluzione con postumi”, mentre nello 1,2% (n=4) è stato inserito l’evento “decesso” al momento della segnalazione”. La maggior parte delle segnalazioni riguardano persone di età compresa fra 35 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. Dei 4 casi di decesso, una segnalazione risultata correlabile al vaccino. Il caso di decesso ha coinvolto una donna di 94 anni, la quale ha presentato un aggravamento delle patologie pre-esistenti (diabete mellito tipo II, demenza a genesi mista) durante la notte del giorno della vaccinazione. Nei giorni successivi si è assistito ad un progressivo allettamento della signora e con progressiva difficoltà ad alimentarsi ed idratarsi. Il decesso è avvenuto 23 giorni dopo alla vaccinazione. Come sottolineato nel report AIFA, sulla base dei dati disponibili, nonostante l’indubbio beneficio della vaccinazione nella popolazione fragile (anziani con patologie concomitanti) è possibile che alcuni eventi attesi (es. iperpiressia) possono avere conseguenze clinicamente rilevanti in questa fascia di popolazione.

Grafico 13 - distribuzione del numero di segnalazioni in base alla tipologia di gravità degli eventi suddiviso per età;



Nella Figura seguente è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Spikevax in base alla classe sistemico-organica.

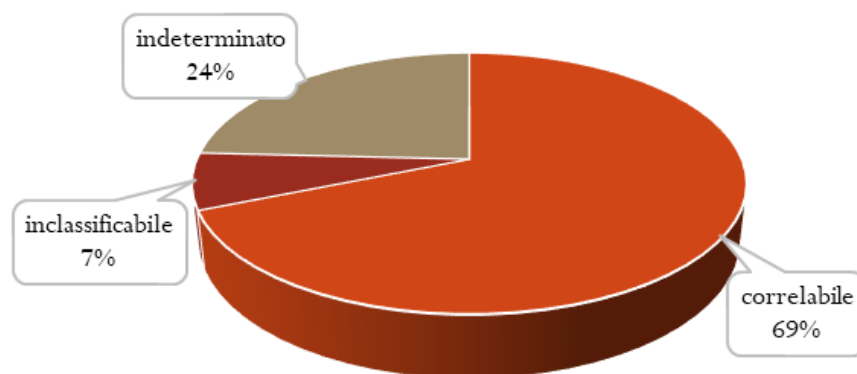
Grafico 14 - distribuzione del numero di MedDRA SOC segnalate per il vaccino Spikevax;



Le reazioni avverse al vaccino Spikevax hanno comportato, in particolar modo, l'insorgenza di eventi rientranti 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 le cefalee, delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo, prevalentemente artralgie o mialgie diffuse e dolori a livello degli arti, e delle patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

Per quanto riguarda la valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni da Spikevax, è stato valutato con l'algoritmo OMS per le schede gravi ed inserito nella RNF.

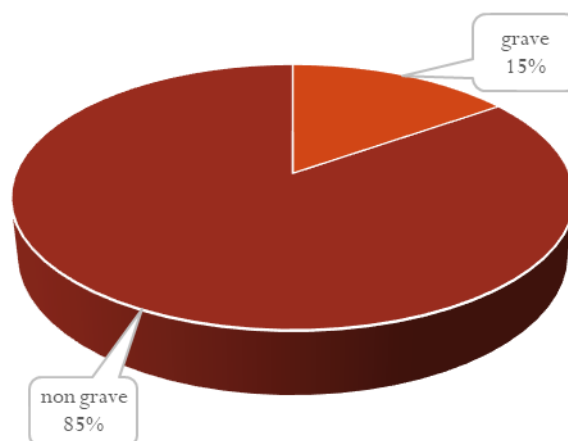
Grafico 15 - distribuzione del nesso di causalità nelle segnalazioni gravi da Spikevax;



2.2.3 Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

Sono state inserite 746 segnalazioni per il vaccino Vaxzevria, con un tasso di segnalazione di 289 casi ogni 100.000 dosi somministrate. L'84,7% (n=632) delle segnalazioni è stata definita come "non grave", il 15,3% (n=114) è stato definito "grave".

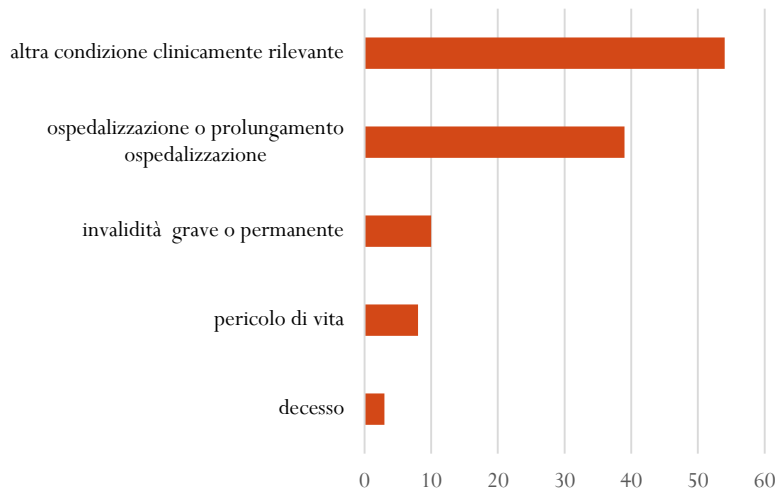
Grafico 16 - distribuzione percentuale della gravità delle segnalazioni da Vaxzevria;



Il criterio di gravità maggiormente riportato è "altra condizione clinicamente rilevante" che rappresenta il 7,2% (n=54) delle segnalazioni gravi da Vaxzevria, seguito da "ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione" con il 5,2% (n=39), 1,3% (n=10) da "invalidità grave o permanente", 1,0% (n=8) con "pericolo di vita" e il 0,4% (n=3) con "decesso", di cui una segnalazione risultata correlabile al vaccino. Il caso di decesso ha coinvolto un uomo di 48 anni dopo somministrazione del vaccino vaxzevria, è stata

valutata correlabile con la reazione avversa segnalata. Il decesso è avvenuto 10 giorni dopo la somministrazione del vaccino.

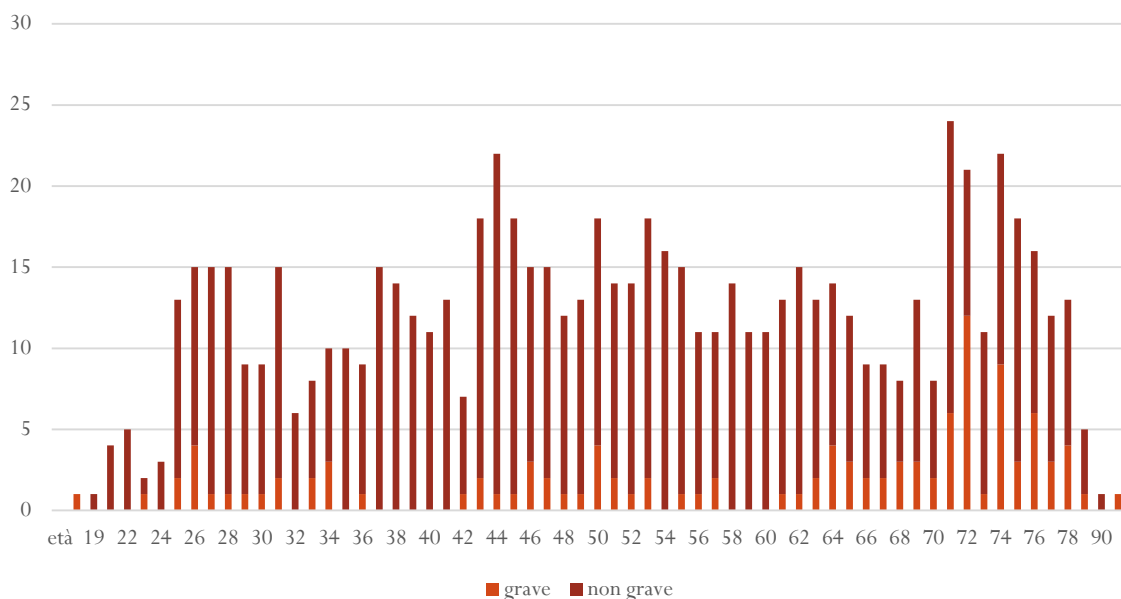
Grafico 17 - distribuzione della tipologia di gravità delle segnalazioni da Spikevax;



Il 54,4% (n=406) delle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa o il miglioramento dell'evento avverso in circa il 24,7% (n=184) dei casi è riportato l'esito "miglioramento", "non ancora guarito" nel 13,8% (n=103), 4,2% (n=31) non è disponibile, nel 2,5% (n=19) vi è "risoluzione con postumi", mentre nello 0,4% (n=3) è stato inserito l'evento "decesso" al momento della segnalazione.

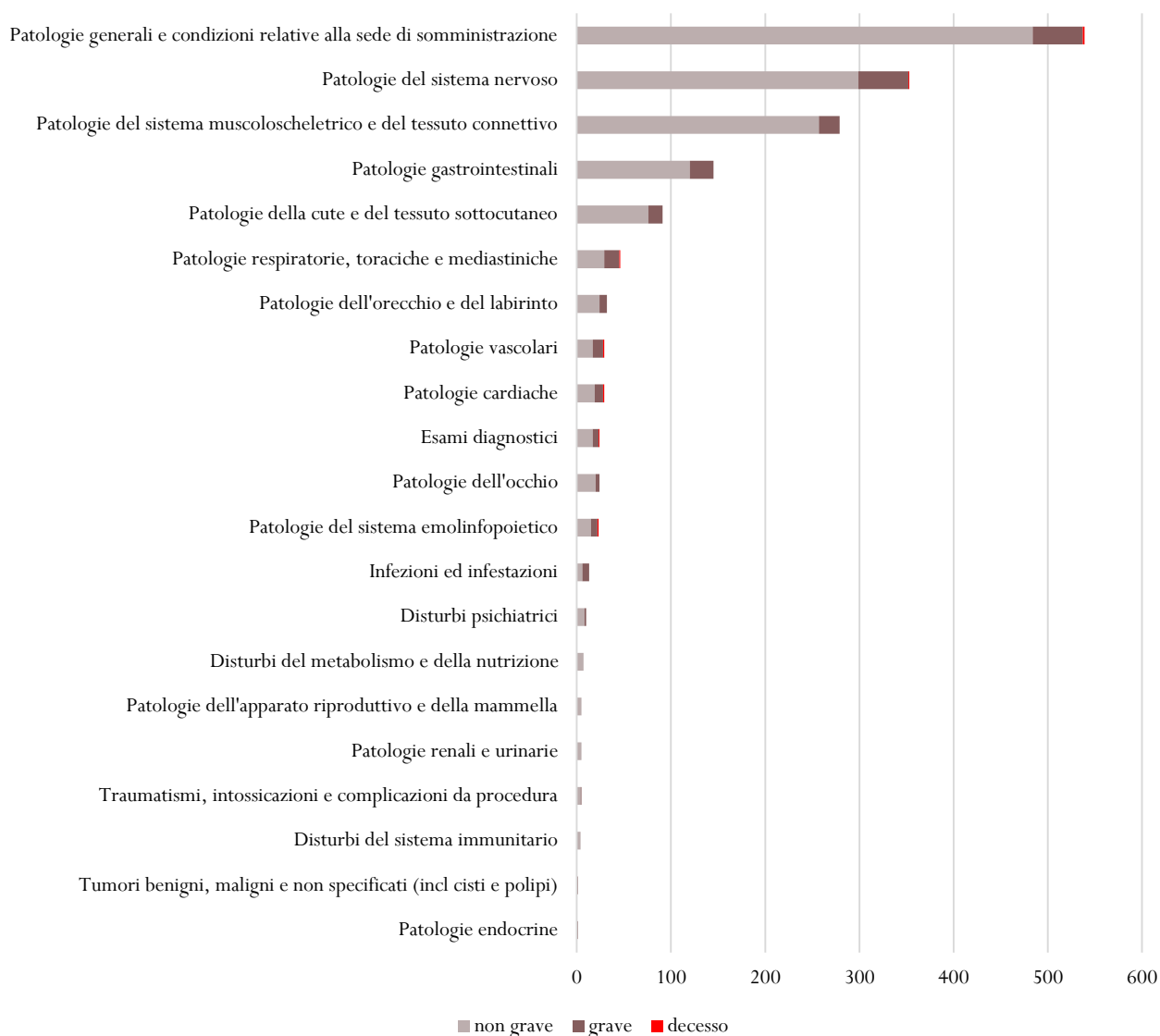
La distribuzione del numero di segnalazioni e della gravità indicata in base all'età è raffigurata nel Grafico 18. Rispetto agli altri vaccini le segnalazioni coinvolgono principalmente le fasce più anziane della popolazione, con un picco intorno ai 44 anni. La classe d'età con il più basso numero di segnalazioni sono i giovani adulti.

Grafico 18 - distribuzione del numero di segnalazioni in base alla tipologia di gravità degli eventi suddiviso per età;



Nel grafico 19 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino Vaxzevria in base alla classe sistemico-organica.

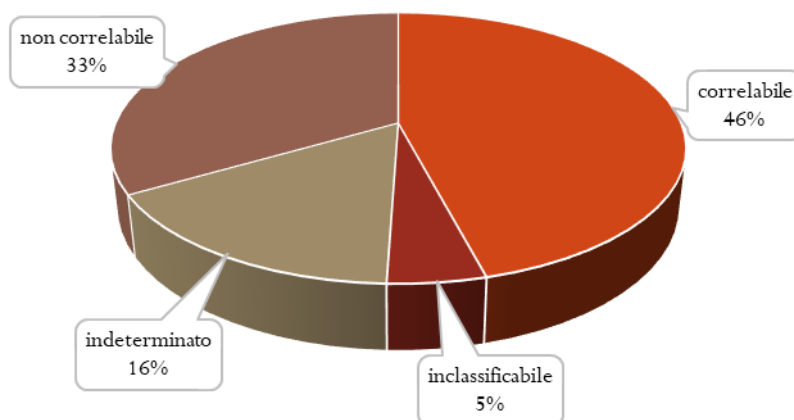
Grafico 19 - distribuzione del numero di MedDRA SOC segnalate per il vaccino Vaxzevria;



Come per i precedenti vaccini, la maggior parte delle segnalazioni di reazione avversa al vaccino Vaxzevria ha portato all'insorgenza di reazioni rientranti nella SOC patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. 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.

Per quanto riguarda la valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni da Vaxzevria, è stato valutato con l’algoritmo OMS per le schede gravi ed inserito nella RNF.

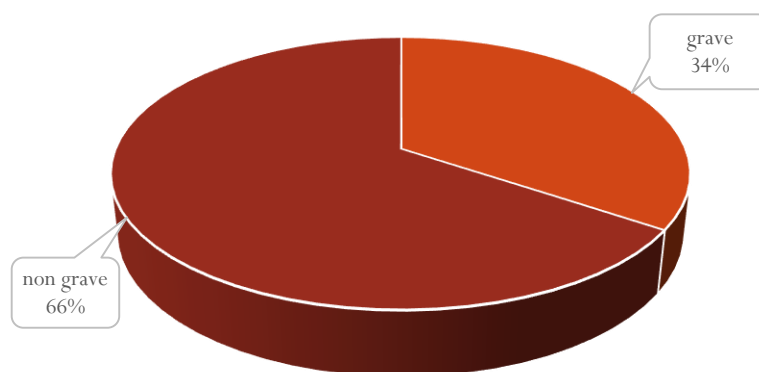
Grafico 20 - distribuzione del nesso di causalità nelle segnalazioni gravi da Vaxzevria;



2.2.4 COVID-19 Janssen

Sono state inserite 32 segnalazioni per il vaccino COVID-19 Janssen, con un tasso di segnalazione di 135 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il 65,6% (n=21) di queste segnalazioni sono state inserite come “non gravi” e in percentuale del 34,4% (n=11) come “gravi”, come riportato nel grafico 21.

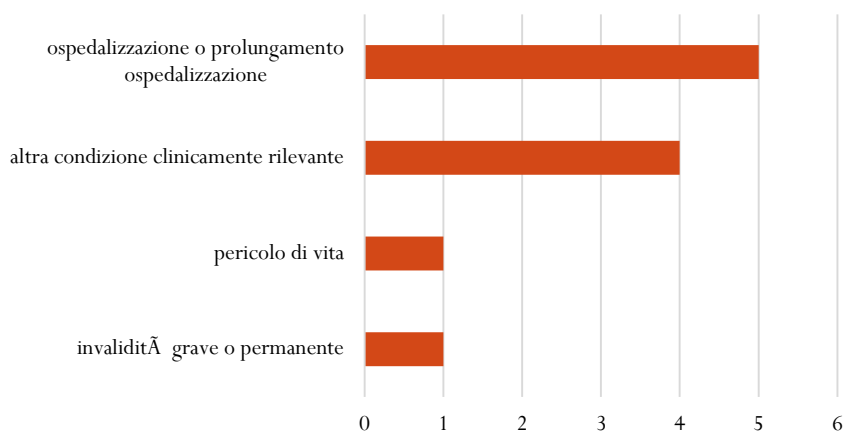
Grafico 21 - distribuzione percentuale della gravità delle segnalazioni da COVID-19 Janssen;



Il criterio di gravità maggiormente riportato è “altra condizione clinicamente rilevante” che rappresenta il 15,6% (n=5) delle segnalazioni gravi da vaccino COVID-19 Janssen, seguito da “ospedalizzazione o

prolungamento ospedalizzazione” con il 12,5% (n=4) e rispettivamente per il 3,1% (n=1) per “invalidità grave o permanente” e “pericolo di vita”.

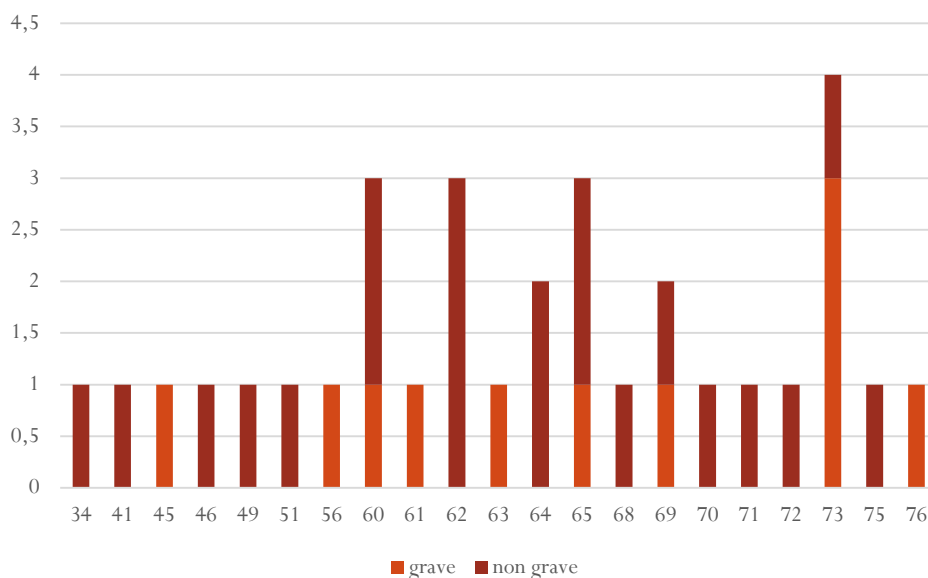
Grafico 22 - distribuzione della tipologia di gravità delle segnalazioni da COVID-19 vaccine Janssen;



Il 40,6% (n=13) delle segnalazioni riporta come esito un “miglioramento”, “risoluzione completa ADR” nel 21,8% (n=7), 18,7% (n=6) “non ancora guarito” e nel 9,4% (n=3) è stato segnalato come esito “risoluzione con postumi” e “non disponibile”.

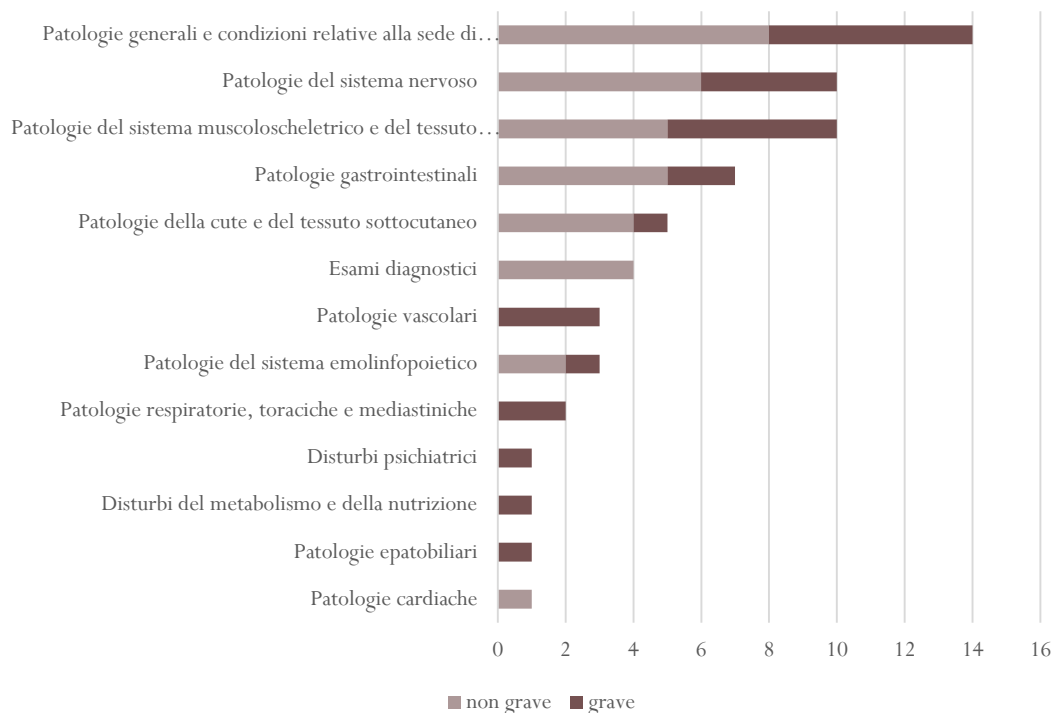
Le segnalazioni hanno coinvolto principalmente anziani di età compresa tra i 60 e i 73 anni, mentre le classi con il minor numero di segnalazioni sono gli adulti e gli anziani di età ≥75 anni.

Grafico 23 - distribuzione del numero di segnalazioni in base alla tipologia di gravità degli eventi suddiviso per età;



Nella Figura 24 è riportata la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione con vaccino COVID-19 vaccine Janssen in base alla classe sistemico-organica. Il maggior numero di sospette reazioni avverse al vaccino rientra nelle patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione.

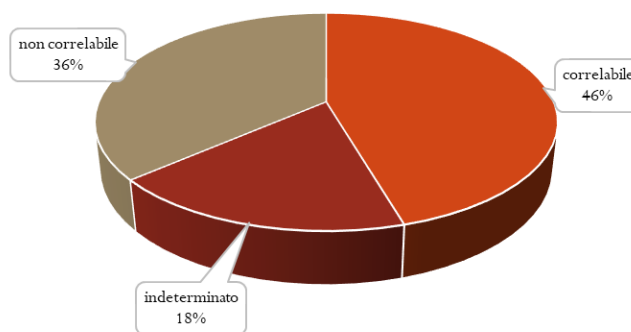
Grafico 24 - distribuzione del numero di MedDRA SOC segnalate per il vaccino COVID-19 Janssen;



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 ovvero le cefalee e le 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.

Per quanto riguarda la valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni da vaccino COVID-19 Janssen, è stato valutato con l'algoritmo OMS per le schede gravi ed inserito nella RNF.

Grafico 25 - distribuzione del nesso di causalità nelle segnalazioni gravi da vaccino COVID-19 Janssen;



Conclusioni

Complessivamente in FVG alla data del 26/12/2021, sono state inserite complessivamente 3.640 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza su un totale di 2.034.866 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 179 ogni 100.000 dosi somministrate indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dose. A livello nazionale sono state inserite 117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 108.530.987 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 109 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate.

Il maggior tasso di segnalazione è indicativo del fatto che il FVG è una delle regioni maggiormente sensibili alla segnalazione sia da parte degli operatori sanitari che dei cittadini, coinvolgendo una popolazione di età media di 51,2 anni, di poco superiore alla media italiana, con 47,2 anni di età.

Per quanto riguarda la percentuale di segnalazione in base al sesso del paziente, in linea al dato nazionale a quanto osservato a livello nazionale, nonostante un'esposizione al vaccino sovrapponibile tra i generi (52,0% per le donne e 47,9 % gli uomini) il 70,9% delle segnalazioni riguarda le donne (n=2.601) e il 29,9% gli uomini (n=1.051), indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata (il sesso non è riportato nello 0,4% (n=15) delle segnalazioni).

Il 12,9% delle segnalazioni sono state classificate come "gravi" (n=473) con un tasso di segnalazione di 23/100.000 dosi somministrate, mentre gli eventi "non gravi" rappresentano l'87,1% delle segnalazioni (n=3.192) con un tasso di segnalazione di 157/100.000 dosi. A livello nazionale, il 16,2% (n=19.055) delle segnalazioni si riferisce ad eventi avversi gravi con un tasso di 91/100.000 dosi somministrate, mentre gli eventi non gravi ogni 17,6/100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione (la gravità alla data di pubblicazione del report AIFA non è riportata nello 0,1% delle segnalazioni, n=148).

In generale, per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati hanno portato all'insorgenza di reazioni rientranti nella SOC patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione. 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.

Gli eventi riportati sono per l'87% classificati come "non gravi" e il 43% dei pazienti coinvolti risultano già guariti al momento della segnalazione.

In FVG le segnalazioni hanno coinvolto principalmente il vaccino Comirnaty di cui sono state inserite 2.516 segnalazioni, con un tasso di segnalazione di 176 casi ogni 100.000 dosi di vaccino somministrate, a cui segue il vaccino Vaxzevria (Astrazeneca) con 746 segnalazioni ed un tasso di 288 segnalazioni su 100.000 dosi di vaccino. Inoltre, sono state inserite 346 segnalazioni da vaccino Spikevax con tasso di 110 casi su 100.000 dosi. Le segnalazioni da vaccino COVID-19 Janssen sono complessivamente 32 con tasso di segnalazione di 135 su 100.000 dosi di vaccino.

Sul totale delle segnalazioni, i decessi in FVG sono stati segnalati nel 0,8% dei casi, in linea con quanto riscontrato a livello nazionale (0,7%). Analogamente a quanto emerso dall'analisi della banca dati statunitense i decessi segnalati dopo somministrazione di vaccino restano un evento raro. In FVG, infatti,

sul totale delle persone vaccinate (930.571) i decessi sono stati segnalati nello 0,0033% dei casi, analogamente con quanto segnalato dal VAERS (0,0022% sul totale di popolazione vaccinata).

In conclusione, i dati regionali sono coerenti con quanto rilevato a livello nazionale sia per quanto riguarda la gravità che per gli esiti, confermando le attuali conoscenze sulla sicurezza dei vaccini anti COVID-19.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza ricorda l'importanza di continuare a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa a medicinali per approfondire le conoscenze, in termini di sicurezza, sia dei farmaci di nuova indicazione, come ad esempio i farmaci per il trattamento del COVID19, sia di quelli utilizzati per terapie acute e croniche (diabete, ipertensione, fibrillazione atriale) in pazienti affetti dal virus, consentendo la rilevazione di eventuali effetti inattesi, non osservati nell'ambito di precedenti studi. Particolare attenzione deve continuare a mantenersi costante anche nell'ambito della segnalazione di sospette ADR da vaccini.

In conclusione, dall'analisi dei dati emersi nel presente Rapporto l'attività di monitoraggio della sicurezza dei farmaci, attraverso la conoscenza e il corretto utilizzo degli strumenti messi a disposizione dalla Farmacovigilanza, si configura come un aspetto prioritario dell'assistenza sanitaria, a cui tutti gli operatori sanitari dovrebbero concorrere, per adottare comportamenti ed azioni mirati a garantire i migliori esiti di salute. Il mantenimento e il miglioramento dei risultati fino ad oggi ottenuti richiedono costanti iniziative di formazione/informazione in materia di Farmacovigilanza rivolte non solo agli operatori sanitari, ma anche ai cittadini