



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

*DIPARTIMENTO DI
Medicina*

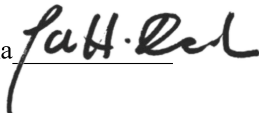
*DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali*

CICLO XXXVIII (2023)

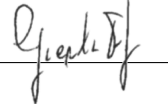
Monitoraggio della sicurezza dei vaccini COVID-19 in popolazioni speciali attraverso sistemi di farmacovigilanza attiva: risultati del progetto europeo Covid-Vaccine-Monitor

S.S.D. 05/BIOS-11/A

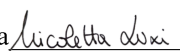
Coordinatore: Prof. Davide Gatti

Firma 

Tutor: Prof. Gianluca Trifirò

Firma 

Dottorando: Dott.ssa Nicoletta Luxi

Firma 

Abstract

The COVID-19 pandemic posed an unprecedented global health challenge, accelerating the processes of vaccine development, authorization, and distribution. In this rapidly evolving context, ensuring timely, accurate, and transparent monitoring of vaccine safety became a critical public health priority. Traditional pharmacovigilance systems, mainly based on spontaneous reporting of suspected adverse reactions, remain essential for signal detection but are limited by underreporting and incomplete incidence data. To address these limitations, complementary active pharmacovigilance approaches have been developed to provide more comprehensive and comparative information on post-vaccination adverse events in defined populations. Within this framework, the European “Covid Vaccine Monitor” (CVM) project, funded by the European Medicines Agency (EMA), implemented a large-scale cohort monitoring system to assess the safety of COVID-19 vaccines across Europe. The study collected patient-reported safety data through standardized web applications—Lareb Intensive Monitoring (LIM) and ResearchOnline (RO)—in 11 European countries (Belgium, France, Italy, Ireland, the Netherlands, Portugal, the United Kingdom, Romania, Slovakia, Spain, and Switzerland) between February 2021 and February 2023. Participants enrolled within 48 hours after receiving the first or booster dose and completed a baseline questionnaire followed by periodic follow-ups to report local, systemic, serious, or special-interest adverse drug reactions (ADRs). Special populations—including immunocompromised individuals, allergic subjects, those with prior SARS-CoV-2 infection, pregnant or breastfeeding women, and minors aged 5–17—were analyzed alongside matched control groups through propensity score matching. Data harmonization was achieved via a Common Data Model (CDM), and analyses were performed centrally using descriptive and inferential statistics. The results demonstrated the feasibility and value of active pharmacovigilance systems for monitoring vaccine safety in both general and special populations. The integration of harmonized, patient-reported data at the European level strengthened post-marketing surveillance and enabled timely and comparative safety assessments. The methodological insights gained from the CVM project provide a foundation for

the development of proactive and sustainable vaccine safety monitoring networks beyond the COVID-19 pandemic.

Sintesi

La pandemia di COVID-19 ha rappresentato una sfida sanitaria senza precedenti, imponendo un'accelerazione nei processi di sviluppo, autorizzazione e distribuzione dei vaccini. In un contesto caratterizzato da un'elevata pressione scientifica e sociale, è emersa con forza la necessità di garantire un monitoraggio tempestivo, accurato e trasparente della sicurezza dei vaccini, anche dopo la loro immissione in commercio. I sistemi di farmacovigilanza tradizionali, basati principalmente sulla segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse, pur essendo fondamentali per la rilevazione di segnali di sicurezza, presentano limiti intrinseci legati alla sottosegnalazione e alla mancanza di dati completi sui tassi di incidenza. Per questo motivo, si è reso necessario sviluppare approcci complementari di farmacovigilanza attiva, in grado di fornire informazioni più complete e comparative sull'occorrenza di eventi avversi post-vaccinazione in popolazioni definite. In tale contesto si inserisce il progetto europeo "Covid Vaccine Monitor" (CVM), finanziato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), volto a implementare un sistema di monitoraggio di coorte su scala europea per la valutazione della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. Lo studio ha previsto la raccolta e l'analisi di dati di sicurezza riferiti direttamente dai partecipanti (*patient-reported outcomes*) in diversi paesi europei, con particolare attenzione alle popolazioni speciali – quali soggetti immunocompromessi, soggetti con storia di allergia, soggetti con storia di infezione da SARS-CoV-2, donne in gravidanza e in allattamento, bambini e adolescenti – che erano state in gran parte escluse dagli studi clinici pre-autorizzativi. L'obiettivo principale di questo elaborato è quello di descrivere i risultati principali e le criticità metodologiche incontrate nell'ambito del progetto CVM. Inoltre, la tesi intende offrire una prospettiva oltre la pandemia, sottolineando l'importanza delle vaccinazioni e l'importanza di un monitoraggio continuo e proattivo del loro profilo di sicurezza. In particolare, la metodologia proposta per il progetto CVM si basa su un disegno di studio di coorte prospettico multicentrico, finalizzato a monitorare in modo attivo la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 autorizzati dall'EMA attraverso la raccolta di esiti riferiti direttamente dai pazienti. Lo studio è stato condotto in 11 Paesi europei (Belgio, Francia, Italia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito, Romania, Slovacchia, Spagna e

Svizzera) nel periodo febbraio 2021 – febbraio 2023. I partecipanti si sono registrati entro 48 ore dalla somministrazione della prima dose o della dose *booster* di vaccino tramite una delle due web app standardizzate (*Lareb Intensive Monitoring* – LIM, e *ResearchOnline* – RO), sviluppate per raccogliere dati di sicurezza mediante questionari online. Dopo la compilazione del questionario iniziale, i vaccinati hanno ricevuto sei questionari di *follow-up* (per il ciclo primario) o cinque (per la dose *booster*) nell’arco di 3–6 mesi per segnalare eventuali reazioni avverse (ADR) locali e sistemiche, gravi o di speciale interesse (AESI). Le ADR sono state codificate secondo il MedDRA v24.0, e la gravità valutata secondo i criteri del CIOMS. Sono stati inclusi tutti i vaccinati che hanno fornito il consenso informato elettronico, con un’attenzione specifica alle popolazioni speciali: soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2, immunocompromessi, persone con storia di allergia, donne in gravidanza o in allattamento e minori tra 5 e 17 anni. Per ciascuna coorte speciale è stato selezionato un gruppo di controllo abbinato mediante *propensity score matching* (1:1 o 1:4), con criteri di abbinamento esatti per età, genere, vaccino e dose. I dati raccolti sono stati armonizzati tramite un common data model (CDM) e analizzati centralmente. Le analisi descrittive hanno riguardato le caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti e la frequenza delle ADR per tipo di vaccino e dose. I risultati sono stati rappresentati graficamente mediante *heatmap*, *scatterplot* e *violin/box plot* per descrivere la frequenza, il tempo di insorgenza (TTO) e il tempo di recupero (TTR) delle ADR. Le variabili categoriche sono state confrontate con test χ^2 o test esatto di Fisher, mentre quelle continue sono state descritte come mediana e intervallo interquartile (IQR). Tutte le analisi statistiche sono state condotte con R (v.4.3.1).

I risultati di questa tesi hanno evidenziato la possibilità di implementare su larga scala sistemi di farmacovigilanza attiva per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 in popolazioni generali e speciali. Il progetto ha dimostrato come l’integrazione di dati armonizzati a livello europeo possa rafforzare la sorveglianza post-marketing, consentendo una valutazione tempestiva e comparativa delle reazioni avverse. Le lezioni apprese rappresentano un importante contributo metodologico per lo sviluppo futuro di reti di monitoraggio vaccinale proattive e sostenibili, anche oltre l’emergenza pandemica.

Indice

Abstract	ii
Sintesi	iv
Elenco delle abbreviazioni	vii
Indice delle figure	viii
Indice delle tabelle	x
Introduzione	13
Capitolo 1. COVID-19: origine, diffusione e strategie di prevenzione e trattamento	16
1.1. Origine e diffusione globale del COVID-19: dalla scoperta alla pandemia	16
1.2. Meccanismo di entrata del virus e sintomatologia	17
1.3. Strategie terapeutiche per trattare/prevenire l'infezione da SARS-CoV-2	19
1.4. Vaccini COVID-19: dalle procedure di autorizzazione accelerate all'hesitancy vaccinale	20
Capitolo 2. Obiettivo della tesi	24
Capitolo 3. Il progetto "Covid Vaccine Monitor"	26
3.1. Disegno e periodo dello studio	26
3.2. Popolazione in studio	26
3.3. Raccolta ed elaborazione dati	28
3.4. Analisi dei dati	30
Capitolo 4. Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei vaccinati con pregressa infezione da SARS-CoV-2	33
4.1. Risultati principali	33
Capitolo 5. Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei soggetti vaccinati immunocompromessi	42
5.1. Risultati principali	42
Capitolo 6. Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei vaccinati con storia di allergia	49
6.1. Risultati principali	49
Capitolo 7. Analisi dei dati italiani del progetto CVM	57
7.1. Metodi	57
7.2. Risultati principali	58
Capitolo 8. Discussione	67
Capitolo 9. Conclusioni	73
Bibliografia e sitografia	75

Elenco delle abbreviazioni

ACE2	- <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
ADR	- <i>Adverse drug reaction</i> (reazione avversa a farmaco)
AESI	- <i>Adverse event of special interest</i> (eventi avversi di speciale interesse)
CDM	- <i>Common data model</i>
COVID-19	- <i>Coronavirus disease 2019</i>
CVM	- <i>Covid Vaccine Monitor</i>
EMA	- <i>European Medicines Agency</i>
FU-Q1	- Primo questionario di <i>follow-up</i>
IC	- Intervallo di confidenza
IQR	- <i>Interquartile range</i> (range interquartile)
LIM	- <i>Lareb Intensive Monitoring</i>
OMS	- Organizzazione Mondiale della Sanità
PS	- <i>Propensity score</i>
RO	- <i>ResearchOnline</i>
SAE	- <i>Serious adverse event</i> (reazione avversa grave)
SARS-CoV-2	- Sindrome respiratoria acuta grave 2
TMPRSS2	- Proteasi transmembrana serina 2
TTO	- <i>Time to onset</i> (tempo mediano di insorgenza)
TTR	- <i>Time to recovery</i> (tempo mediano di recupero)

Indice delle figure

Figura 1	Meccanismo di entrata del virus nelle cellule dell'ospite.	18
Figura 2	Schema di invio dei questionari durante il periodo di studio.	29
Figura 3	Flowchart dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. controlli, arruolati al primo ciclo vaccinale o alla dose <i>booster</i> e che hanno compilato i questionari di <i>follow-up</i> .	34
Figura 4	Frequenza di almeno una ADR riportata, stratificando per dose e brand di vaccino, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. controlli abbinati.	37
Figura 5	<i>Heatmap</i> della frequenza delle ADR locali e sistemiche <i>solicited</i> riportate dai vaccinati a seguito della prima, seconda o dose <i>booster</i> , stratificate per brand di vaccino, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 e controlli abbinati.	38
Figura 6	<i>Heatmap</i> della frequenza delle ADR <i>solicited</i> riportate dai vaccinati a seguito della prima, seconda o dose di richiamo di qualsiasi vaccino, per persone con storia di infezione da SARS-CoV-2 e i controlli abbinati, stratificate per età.	39
Figura 7	Combinazione di <i>violin plot</i> e <i>box plot</i> del tempo mediano di insorgenza e del tempo mediano di recupero (in ore) delle ADR riportate dai vaccinati dopo un primo ciclo di vaccinazione o una dose di richiamo, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 rispetto ai controlli abbinati.	41
Figura 8	<i>Flowchart</i> dei vaccinati immunocompromessi vs. controlli, arruolati al primo ciclo vaccinale o alla dose <i>booster</i> e che hanno compilato i questionari di <i>follow-up</i> .	43
Figura 9	<i>Heatmap</i> per le ADR locali e sistemiche <i>solicited</i> riportate dai vaccinati dopo la prima, la seconda e la dose <i>booster</i> di qualsiasi vaccino COVID-19, in persone immunocompromesse e controlli abbinati, stratificate per genere.	46
Figura 10	<i>Heatmap</i> per le ADR locali e sistemiche <i>solicited</i> riportate dai vaccinati dopo la prima, la seconda e la dose <i>booster</i> di qualsiasi vaccino COVID-19, in persone immunocompromesse e controlli abbinati, stratificate per brand di vaccino.	47
Figura 11	Combinazione di <i>violin plot</i> e <i>boxplot</i> del TTO (in ore) e del TTR (in ore) delle ADR riportate per il primo ciclo di vaccinazione e la dose <i>booster</i> , in persone immunocompromesse e in un gruppo di controllo abbinato.	48
Figura 12	<i>Flowchart</i> dei vaccinati reclutati nello studio che hanno completato il questionario di base e i questionari di <i>follow-up</i> .	50

Figura 13	Frequenza di vaccinati di sesso femminile e maschile che hanno riportato almeno una ADR (A), almeno una ADR locale (B) e almeno una ADR sistemica (C) dopo aver ricevuto la prima, la seconda o la dose <i>booster</i> di diversi vaccini COVID-19, tra persone con una storia di allergie e controlli abbinati.	54
Figura 14	Combinazione di <i>violin plot</i> e <i>boxplot</i> del TTO (in ore) e del TTR (in ore) delle ADR riportate per il primo ciclo di vaccinazione e la dose <i>booster</i> , in persone con storia di allergia e in un gruppo di controllo abbinato.	56
Figura 15	Numero cumulativo di vaccinati reclutati alla prima dose o alla dose <i>booster</i> vs. al numero totale di dosi somministrate cumulativamente in Italia durante il periodo di reclutamento dal 24 giugno 2021 al 24 novembre 2022.	59
Figura 16	Frequenza dei vaccinati che hanno completato il questionario di base e i questionari di <i>follow-up</i> per coorte e dose.	60
Figura 17	Sospette ADR riportate dai vaccinati dopo aver ricevuto la prima, seconda o dose <i>booster</i> dei vaccini Comirnaty® e Spikevax®, per coorte.	64
Figura 18	Distribuzione di tutte le ADR riportate dopo il primo ciclo di vaccinazione o una dose <i>booster</i> dei vaccini Comirnaty® e Spikevax® secondo la SOC.	65

Indice delle tabelle

Tabella 1	Caratteristiche principali e profilo di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 valutati negli RCT registrativi	23
Tabella 2	Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. i controlli, a seguito della somministrazione del primo ciclo vaccinale anti-COVID-19, stratificate per brand di vaccino.	35
Tabella 3	Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. i controlli, a seguito della somministrazione della dose <i>booster</i> di vaccino anti-COVID-19, stratificate per brand di vaccino.	36
Tabella 4	Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati immunocompromessi vs. i controlli, a seguito della somministrazione del primo ciclo vaccinale e della dose <i>booster</i> di vaccino COVID-19.	44
Tabella 5	Frequenza di persone immunocompromesse e di controlli abbinati che hanno riportato almeno una ADR, almeno una ADR <i>solicited/unsolicited/grave</i> e almeno un AESI, dopo la somministrazione della prima dose e della dose <i>booster</i> di qualsiasi vaccino.	45
Tabella 6	Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati reclutati durante il primo ciclo di vaccinazione e la dose <i>booster</i> , che hanno completato almeno un questionario di <i>follow-up</i> .	51
Tabella 7	Numero di vaccinati che hanno compilato almeno il FU-Q1, stratificato per dose e brand di vaccino COVID-19.	52
Tabella 8	Frequenza di vaccinati di sesso femminile e maschile che hanno riportato almeno una ADR grave dopo aver ricevuto la prima, la seconda o la dose <i>booster</i> di diversi vaccini COVID-19, tra persone con una storia di allergie e controlli abbinati.	54
Tabella 9	Caratteristiche dei vaccinati reclutati alla prima dose o alla dose <i>booster</i> che hanno completato il questionario di base e almeno uno dei questionari di <i>follow-up</i> .	61
Tabella 10	Caratteristiche dei vaccinati arruolati alla prima dose o alla dose <i>booster</i> , che hanno compilato solo il questionario di base vs. i vaccinati che hanno compilato il questionario di base e almeno il FU-Q1.	62

Introduzione

La pandemia di COVID-19, causata dal virus SARS-CoV-2, ha rappresentato una delle più gravi emergenze sanitarie globali degli ultimi decenni. Dalla sua identificazione a fine 2019 fino alla dichiarazione di pandemia da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel marzo 2020, il virus ha provocato milioni di decessi e un impatto senza precedenti sui sistemi sanitari, sociali ed economici a livello mondiale (WHO, 2020a).

Per fronteggiare la diffusione del virus e le sue conseguenze cliniche, la comunità scientifica e le autorità regolatorie internazionali hanno accelerato in modo straordinario i processi di ricerca, sviluppo e approvazione dei vaccini anti-COVID-19. Grazie a un impegno senza precedenti in termini di collaborazione scientifica, disponibilità di risorse e flessibilità regolatoria, nel dicembre 2020 sono stati autorizzati in Europa i primi vaccini a mRNA e a vettore virale, seguiti successivamente da vaccini a subunità proteica e ad altre tecnologie innovative (Istituto Superiore di Sanità, 2024a).

Sebbene la vaccinazione di massa abbia rappresentato uno strumento fondamentale per ridurre la mortalità e la morbilità associate al COVID-19, l'introduzione rapida dei vaccini e la loro somministrazione su scala globale hanno reso necessario un rafforzamento dei sistemi di sorveglianza della sicurezza vaccinale, al fine di garantire un monitoraggio continuo e tempestivo delle reazioni avverse a seguito di immunizzazione (AEFI).

La vaccinovigilanza rappresenta una componente essenziale dei sistemi di farmacovigilanza, finalizzata al monitoraggio continuo della sicurezza dei vaccini lungo tutto il loro ciclo di vita, dalla fase pre-autorizzativa a quella post-marketing. Tale sistema si basa sull'integrazione di approcci di sorveglianza passiva, come la segnalazione spontanea di eventi avversi, e di approcci di sorveglianza attiva, che consentono una raccolta sistematica e prospettica dei dati di sicurezza in popolazioni *real-world*.

In Europa, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) coordina le attività di farmacovigilanza attraverso sistemi strutturati come EudraVigilance, che raccoglie

e analizza le segnalazioni di eventi avversi a livello europeo. A livello nazionale, in Italia, l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) svolge un ruolo centrale nella gestione della rete di farmacovigilanza, garantendo il monitoraggio continuo della sicurezza dei medicinali e dei vaccini.

Durante la pandemia di COVID-19, questi sistemi sono stati ulteriormente potenziati e affiancati da iniziative di sorveglianza attiva e da infrastrutture digitali innovative, al fine di rispondere alla necessità di un monitoraggio rapido e su larga scala dei vaccini sviluppati in tempi accelerati.

In questo contesto, la disponibilità di informazioni solide e tempestive sulla sicurezza dei vaccini riveste un ruolo centrale non solo per le attività regolatorie, ma anche per la percezione pubblica dei programmi vaccinali. Infatti, la diffusione di dubbi sulla sicurezza e la presenza di informazioni non sempre accurate hanno contribuito, in diversi contesti, a fenomeni di esitazione vaccinale (*vaccine hesitancy*), evidenziando l’importanza di una comunicazione trasparente e di sistemi di farmacovigilanza affidabili a supporto della fiducia nella vaccinazione.

Tradizionalmente, il monitoraggio della sicurezza dei vaccini si basa sui sistemi di farmacovigilanza passiva, ovvero sulla raccolta di segnalazioni spontanee da parte di operatori sanitari e cittadini. Tuttavia, questi sistemi presentano limiti intrinseci, tra cui la sottosegnalazione, la variabilità nella qualità delle informazioni e l’impossibilità di calcolare tassi di incidenza. Per superare tali criticità, l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha promosso lo sviluppo di approcci di farmacovigilanza attiva, volti a raccogliere dati prospettici e sistematici sulla sicurezza dei vaccini in contesti reali.

In questo contesto, è stato avviato il progetto europeo “*Covid Vaccine Monitor*” (CVM), finanziato dall’EMA (EMA, 2024a). Il progetto aveva l’obiettivo di implementare un sistema di coorte paneuropeo per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 mediante la raccolta di esiti riferiti direttamente dai pazienti (*patient-reported outcomes*), utilizzando strumenti digitali (*web app* e questionari online) armonizzati tra i paesi partecipanti.

Introduzione

Il progetto è stato condotto in 11 paesi europei (Belgio, Francia, Italia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito, Romania, Slovacchia, Spagna e Svizzera) tra febbraio 2021 e febbraio 2023, in parallelo con le campagne vaccinali nazionali. Sono stati inclusi i soggetti che avevano ricevuto la prima dose o la dose *booster* di uno dei vaccini anti-COVID-19 autorizzati dall'EMA (Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, Jcovden® e Nuvaxovid®).

Particolare attenzione è stata rivolta alle cosiddette popolazioni speciali, ossia quei gruppi di soggetti potenzialmente più vulnerabili o non adeguatamente rappresentati negli studi clinici pre-autorizzativi: persone con una precedente infezione da SARS-CoV-2, individui immunocompromessi, persone con storia di allergie, donne in gravidanza o in allattamento, e bambini e adolescenti.

Il presente lavoro di tesi descrive in dettaglio le attività e i risultati raggiunti nell'ambito del progetto CVM durante i tre anni del corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali.

Capitolo 1

COVID-19: origine, diffusione e strategie di prevenzione e trattamento

1.1. Origine e diffusione globale del COVID-19: dalla scoperta alla pandemia

Il 31 dicembre 2019, le autorità sanitarie cinesi hanno segnalato un focolaio di polmonite di origine sconosciuta nella città di Wuhan (Cina) (Istituto Superiore di Sanità, 2021). Si tratta di una malattia respiratoria infettiva chiamata COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) causata da un nuovo coronavirus responsabile della sindrome respiratoria acuta grave 2 (SARS-CoV-2) (WHO, 2020a). Il virus, geneticamente correlato ai coronavirus zoonotici responsabili delle precedenti epidemie di SARS (2002-2003) e MERS (2012), ha mostrato sin da subito un'elevata capacità di trasmissione interumana, diffondendosi rapidamente su scala globale, portando l'OMS a dichiarare, il 30 gennaio 2020, lo stato di Emergenza Sanitaria Pubblica di Interesse Internazionale (WHO, 2020b). L'11 marzo 2020, l'OMS, dopo aver valutato la gravità e la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2, ha dichiarato che l'epidemia di COVID-19 può essere classificata come una pandemia (Istituto Superiore di Sanità, 2021), con 778.653.604 casi confermati a livello mondiale e 7.102.195 decessi registrati al 14 settembre 2025 (WHO, 2024). La diffusione del SARS-CoV-2 ha imposto misure di sanità pubblica senza precedenti, tra cui lockdown, distanziamento fisico e uso estensivo di dispositivi di protezione individuale. Parallelamente, la comunità scientifica internazionale ha avviato un'intensa attività di ricerca per comprendere i meccanismi biologici e patogenetici del virus e sviluppare strategie efficaci di prevenzione e trattamento.

1.2. Meccanismo di entrata del virus e sintomatologia

Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento positivo appartenente alla famiglia dei Coronaviridae e al genere Betacoronavirus (Zhu et al., 2020). La sua struttura è caratterizzata dalla presenza di una proteina spike (S), che media il legame con il recettore ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) presente sulla superficie delle cellule epiteliali delle vie respiratorie, dell'endotelio vascolare, dell'intestino, del rene e di altri organi (Hoffmann et al., 2020; Shang et al., 2020), spiegando la natura multisistemica dell'infezione.

SARS-CoV-2 si lega al recettore ACE2 presente sulla superficie delle cellule dell'ospite (**Figura 1**), in particolare cellule epiteliali delle vie respiratorie, attraverso il dominio di legame del recettore della sua proteina spike (S). Dopo il legame con il recettore ACE2, la proteina spike del virus deve essere attivata per permettere la fusione della membrana virale con quella della cellula ospite. Questo avviene grazie all'azione di una proteasi dell'ospite, principalmente l'enzima TMPRSS2 (proteasi transmembrana serina 2), che scinde la proteina spike in due subunità funzionali, S1 e S2. Una volta attivata, la proteina spike facilita la fusione della membrana virale con quella della cellula ospite, permettendo al genoma virale a RNA di entrare nel citoplasma, dove avviene la replicazione e l'assemblaggio di nuove particelle virali.

È stato osservato che alcune varianti del virus, come quelle appartenenti alla linea Omicron, possono utilizzare meccanismi alternativi di ingresso. Invece di utilizzare principalmente la proteasi TMPRSS2, il virus tende a entrare nelle cellule tramite endocitosi, un processo mediato da catepsine, che agiscono in ambienti acidi all'interno della cellula (Hoffmann et al., 2022).

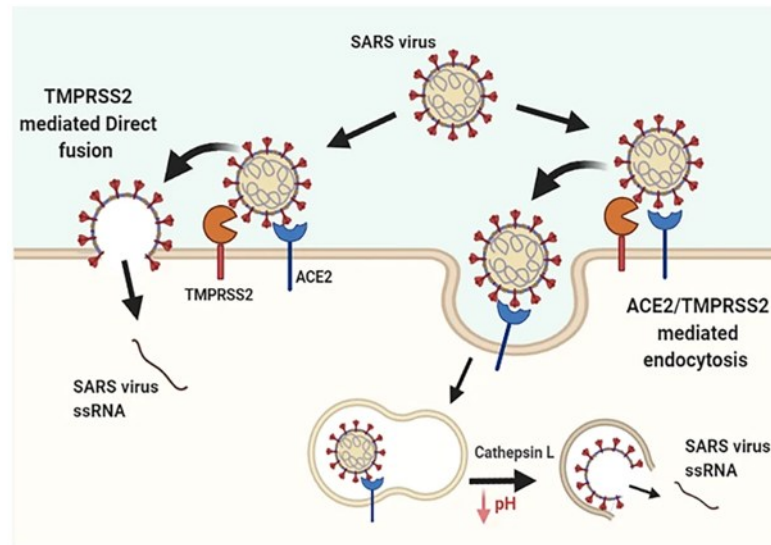


Figura 1. Meccanismo di entrata del virus nelle cellule dell'ospite (Mahmoud et al., 2021)

La presentazione clinica del COVID-19 è estremamente eterogenea. I sintomi più comuni includono febbre, tosse secca, affaticamento, cefalea, anosmia e ageusia, mentre nei casi più gravi possono comparire dispnea, ipossiemia, polmonite interstiziale e insufficienza respiratoria (Halaji et al., 2021; ECDC, 2020). La maggior parte dei pazienti ha sviluppato una sintomatologia lieve/moderata. Tuttavia, alcuni soggetti fragili hanno sviluppato una malattia grave. In particolare, le persone anziane e quelle con condizioni mediche preesistenti come malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche o cancro avevano una maggiore probabilità di sviluppare un COVID-19 grave (WHO, 2020a; ECDC, 2020). Alcuni pazienti sviluppano complicanze tromboemboliche, miocarditi o encefalopatie, riflettendo la complessità patogenetica dell'infezione.

Nei casi più gravi, la replicazione virale e la risposta immunitaria eccessiva determinano una “tempesta citochinica”, caratterizzata dal rilascio massivo di mediatori infiammatori (come IL-6, TNF- α e IL-1 β), responsabile del danno tissutale diffuso e della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (Mehta et al., 2020).

Negli ultimi anni è emersa inoltre una condizione post-acuta denominata “*Long COVID*”, caratterizzata dalla persistenza di sintomi per settimane o mesi dopo la guarigione clinica, con manifestazioni che includono astenia, disfunzioni cognitive (“*brain fog*”), dispnea e dolori muscolari (Nalbandian et al., 2021). Tale condizione rappresenta una sfida crescente per la sanità pubblica e la gestione a lungo termine dei pazienti.

1.3. Strategie terapeutiche per trattare/prevenire l’infezione da SARS-CoV-2

Fin dalle prime fasi della pandemia, la gestione clinica dell’infezione da SARS-CoV-2 ha rappresentato una sfida senza precedenti per i sistemi sanitari globali. Inizialmente, i trattamenti disponibili erano limitati al supporto sintomatico e respiratorio, in assenza di terapie antivirali specifiche.

La pandemia di COVID-19 ha evidenziato la necessità di strategie terapeutiche efficaci per il trattamento precoce della malattia al fine di mitigare gli esiti gravi e ridurre il carico sui sistemi sanitari a livello globale. L’iniziale mancanza di interventi efficaci per prevenire o trattare l’infezione da SARS-CoV-2 ha portato i clinici a riconsiderare farmaci già approvati per altre indicazioni (*drug repurposing*) per un uso *off-label* contro il COVID-19 (Sultana et al., 2020), come l’azitromicina e l’idrossiclorochina. Tuttavia, diversi studi controllati randomizzati (RCT) hanno valutato l’efficacia dell’azitromicina nel trattamento del COVID-19 lieve e moderato, suggerendo che l’azitromicina non sia sufficientemente efficace (Butler et al., 2021; Furtado et al., 2020; Abaleke et al., 2021; Cavalcanti et al., 2020). Inoltre, sono emerse gravi preoccupazioni per la sicurezza a causa del suo potenziale rischio di prolungamento dell’intervallo QT, specialmente se somministrata in concomitanza con idrossiclorochina/clorochina (Sultana et al., 2020; Reis et al., 2021).

Tra i nuovi farmaci, che offrono un intervento mirato per mitigare la replicazione virale e rafforzare le risposte immunitarie, gli anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 e i farmaci antivirali hanno mostrato risultati promettenti durante gli RCT per il trattamento precoce del COVID-19. Tra questi, regdanvimab, sotrovimab, casirivimab/imdevimab, tixagevimab/cilgavimab, remdesivir (già autorizzato per il trattamento dei pazienti COVID-19 ospedalizzati),

nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir sono stati autorizzati dall'EMA (EMA, 2024b). Successivamente, per quanto riguarda l'anticorpo monoclonale bamlanivimab, sia come monoterapia che in combinazione con etesevimab, l'EMA ha interrotto la *rolling review* poiché l'azienda farmaceutica ha deciso di ritirarsi dall'iter di approvazione (AIFA, 2021). Inoltre, il 24 febbraio 2023, l'EMA ha raccomandato di sospendere l'utilizzo di molnupiravir per l'assenza di prove di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri (AIFA, 2023).

1.4. Vaccini COVID-19: dalle procedure di autorizzazione accelerate all'*hesitancy* vaccinale

Uno dei traguardi scientifici più rilevanti nella gestione della pandemia da SARS-CoV-2 è stato lo sviluppo rapido di vaccini efficaci e sicuri. In meno di un anno dalla scoperta del virus, grazie a una mobilitazione globale senza precedenti, alla collaborazione tra enti pubblici e privati e all'impiego di procedure regolatorie accelerate, sono stati autorizzati i primi vaccini anti-COVID-19, segnando una svolta nella lotta alla pandemia (Istituto Superiore di Sanità, 2024a). Tra questi vi sono i vaccini a mRNA (Comirnaty® e Spikevax®), a subunità proteica (Nuvaxovid® e VidPrevtyn Beta®), a vettore virale (Vaxzevria® e Jcovden®) e a virus inattivato (Valneva®).

Tradizionalmente, lo sviluppo e l'approvazione di un vaccino richiedono anni di ricerca e sperimentazione, prima di essere autorizzati per un uso su larga scala (Istituto Superiore di Sanità, 2024b). I vaccini candidati vengono sottoposti a una rigorosa serie di test, che inizia in laboratorio, prosegue con studi sugli animali e infine su volontari umani. Gli studi condotti devono dimostrare sia l'efficacia che la sicurezza dei vaccini, garantendo che i benefici superino eventuali rischi. Quando i risultati soddisfano gli standard richiesti, l'azienda titolare può richiedere all'EMA l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'EMA valuta che il prodotto rispetti gli standard dell'Unione Europea (UE) su sicurezza, efficacia e qualità e, se l'esito è positivo, raccomanda l'autorizzazione alla commercializzazione, permettendo così l'avvio della produzione su larga scala.

Tuttavia, nel contesto di emergenza e urgenza dovuto alla a pandemia di COVID-19, le agenzie regolatorie hanno adottato procedure di autorizzazione accelerate, che hanno consentito di ridurre significativamente i tempi di autorizzazione, senza compromettere i necessari controlli di sicurezza (Istituto Superiore di Sanità, 2024b). In particolare, la rolling review e l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio sono gli strumenti normativi utilizzati dall'EMA per ridurre i tempi di valutazione, permettendo alle autorità di esaminare i dati degli studi clinici in corso man mano che diventano disponibili (EMA 2024c), senza compromettere la completezza delle valutazioni di sicurezza ed efficacia. I vaccini COVID-19 sono stati sottoposti a rigorosi studi clinici, che hanno garantito la loro efficacia e sicurezza attraverso il monitoraggio continuo, mentre l'autorizzazione per l'uso emergenziale ha permesso una risposta rapida alla pandemia, proteggendo milioni di persone in tempi record. Per facilitare il confronto tra i principali vaccini anti-COVID-19 oggetto della presente tesi, la **Tabella 1** riassume le loro caratteristiche principali e i profili di sicurezza emersi dagli studi clinici randomizzati (RCT) al momento dell'autorizzazione.

L'inizio della campagna vaccinale a fine dicembre 2020, insieme all'elevata copertura vaccinale raggiunta soprattutto tra le fasce più anziane e a rischio, ha rappresentato una svolta nella gestione della pandemia da SARS-CoV-2. A livello globale, tra dicembre 2020 e dicembre 2021, si stima che le vaccinazioni abbiano prevenuto 14.4 milioni di decessi da COVID-19 (IC 95%: 13,7–15,9) (Istituto Superiore di Sanità, 2024a).

Il monitoraggio della sicurezza dei vaccini è stato e continua a essere una componente fondamentale, non solo durante la fase di sviluppo ma anche durante la fase post-marketing. Oltre ai dati provenienti dagli RCT registrativi, la valutazione della sicurezza si è basata su numerosi dati di *real-world* provenienti dai sistemi di segnalazione spontanea, dagli studi osservazionali condotti su banche dati sanitarie e dagli studi di monitoraggio attivo, che hanno consentito una valutazione continua della sicurezza dei vaccini COVID-19 (Istituto Superiore di Sanità, 2024c; EMA, 2024d), soprattutto in quelle coorti di soggetti (inizialmente) escluse dagli RCT.

Nonostante le evidenze scientifiche abbiano dimostrato la sicurezza e l'efficacia dei vaccini contro il COVID-19, l'esitazione vaccinale rimane un fenomeno diffuso. Tale atteggiamento è stato alimentato da disinformazione, sfiducia nelle istituzioni sanitarie e timori legati agli effetti avversi. Contrastare l'esitazione vaccinale richiede strategie mirate, basate su una comunicazione trasparente e accessibile, il coinvolgimento di figure sanitarie di fiducia e iniziative educative volte a promuovere una maggiore consapevolezza dei benefici individuali e collettivi della vaccinazione.

Tabella 1. Caratteristiche principali e profilo di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 valutati negli RCT registrati

Vaccino (nome commerciale)	Piattaforma	Studio registrativo (fase III)	N partecipanti	Efficacia contro COVID-19 sintomatico (%)	Eventi avversi comuni (RCT)	Eventi avversi gravi (RCT)
Comirnaty® (BNT162b2)	mRNA	Polack et al., 2020	~43.500	95%	Dolore nel sito di iniezione, fatigue, cefalea, mialgia, febbre	Rari; incidenza simile al gruppo placebo
Spikevax® (mRNA-1273)	mRNA	Baden et al., 2021	~30.400	94.1%	Dolore nel sito di iniezione, fatigue, cefalea, mialgia, artralgia	Rari; leggermente più frequenti dopo seconda dose, comparabili al placebo
Vaxzevria® (ChAdOx1 nCoV-19)	Vettore virale	Voysey et al., 2021	~23.800	~70% (variabile per schema)	Dolore nel sito di iniezione, febbre, fatigue, cefalea	Rari; nessun segnale chiaro di eventi trombotici negli RCT
Jcovden® (Ad26.COV2.S)	Vettore virale	Sadoff et al., 2021	~43.800	66% (globale)	Dolore nel sito di iniezione, cefalea, fatigue, mialgia	Rari; incidenza simile al placebo
Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)	Subunità proteica	Heath et al., 2021	~15.000	89.7%	Dolore nel sito di iniezione, fatigue, cefalea, mialgia	Rari; nessun segnale di sicurezza rilevante
VidPrevtyn Beta®	Subunità proteica	Studi clinici fase II/III	~10.000*	Immunogenicità non inferiore (vs comparatori)	Reazioni locali e sistemiche lievi-moderate	Dati limitati al momento dell'autorizzazione
Valneva® (VLA2001)	Virus inattivato	Cov-Compare trial	~4.000	Immunogenicità superiore (vs ChAdOx1)	Dolore nel sito di iniezione, cefalea, fatigue	Rari; nessun segnale di sicurezza rilevante

Nota: i dati riportati derivano dagli studi clinici randomizzati (RCT) registrati disponibili al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Capitolo 2

Obiettivo della tesi

L'obiettivo principale di questa tesi di dottorato è quello di descrivere e analizzare i risultati della metodologia di ricerca sviluppata nell'ambito del progetto CVM, finanziato dall'EMA, con particolare riferimento alle coorti speciali di vaccinati e al sottostudio italiano. Il progetto CVM ha implementato un sistema di farmacovigilanza attiva basato su *patient-reported outcomes*, finalizzato alla raccolta prospettica di dati sugli AEFI in coorti di popolazione generale e in categorie considerate potenzialmente più vulnerabili, tra cui immunocompromessi, donne in gravidanza o allattamento, bambini e adolescenti, soggetti con storia allergica e individui con precedente infezione da SARS-CoV-2.

Nel presente lavoro, l'analisi si concentra in modo specifico sulle coorti speciali sopra descritte e sull'esperienza italiana del progetto, che rappresenta una componente rilevante dell'intero dataset europeo. Questo approccio ha consentito di integrare i sistemi di segnalazione spontanea con un modello di sorveglianza attiva, permettendo la stima di incidenza, tempi di insorgenza e risoluzione delle reazioni avverse in popolazioni selezionate.

Il presente lavoro si propone inoltre di analizzare le lezioni apprese (*lessons learned*) dall'esperienza del progetto CVM, con particolare attenzione agli aspetti metodologici e organizzativi rilevanti per il rafforzamento dei sistemi europei di farmacovigilanza e per la gestione di future emergenze sanitarie.

I dati presentati in questo elaborato, relativi ai vaccinati con pregressa infezione da SARS-CoV-2, immunocompromessi e con storia di allergia, sono già stati sottoposti a *peer-review* e pubblicati su riviste scientifiche internazionali. L'elaborato include, inoltre, un approfondimento specifico sui dati italiani del progetto. I capitoli 4, 5, 6 e 7 di questa tesi di dottorato fanno riferimento ai rispettivi articoli scientifici derivati da tali pubblicazioni.

1. **Luxi N**, Ciccimarra F, Bellitto C, L'Abbate L, Raethke M, van Hunsel F, Lieber T, Mulder E, Riefolo F, Dureau-Pournin C, Farcas A, Batel Marques F, Morton K, Roy D, Sonderlichová S, Thurin NH, Villalobos F, Sturkenboom MC, Trifirò G. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines in Persons with Prior SARS-CoV-2 Infection: A European Multi-Country Study. *Vaccines (Basel)*. 2024 Feb 26;12(3):241. doi: 10.3390/vaccines12030241. PMID: 38543875; PMCID: PMC10974422.
2. **Luxi, N.**, Bellitto, C., Ciccimarra, F., L'Abbate, L., Raethke, M., van Hunsel, F., Lieber, T., Mulder, E., Riefolo, F., Villalobos, F., Thurin, N. H., Marques, F. B., Morton, K., O'Shaughnessy, F., Sonderlichová, S., Farcas, A., Janneke, G. E., Sturkenboom, M. C., & Trifirò, G. (2024). What is the Safety of COVID-19 Vaccines in Immunocompromised Patients? Results from the European "Covid Vaccine Monitor" Active Surveillance Study. *Drug safety*, 47(10), 1011–1023. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01449-x>
3. **Luxi, N.**, Ciccimarra, F., Bellitto, C., Raethke, M., van Hunsel, F., Lieber, T., Mulder, E., L'Abbate, L., Marques, F. B., Furci, F., Farcas, A., Giele-Eshuis, J., Morton, K., Sonderlichová, S., Thurin, N. H., Villalobos, F., Riefolo, F., Sturkenboom, M. C., & Trifirò, G. (2024). Safety of COVID-19 Vaccines among People with History of Allergy: A European Active Surveillance Study. *Vaccines*, 12(9), 1059. <https://doi.org/10.3390/vaccines12091059>
4. **Luxi, N.**, Bellitto, C., Ciccimarra, F., Cappello, E., L'Abbate, L., Bonaso, M., Ajolfi, C., Baldo, P., Bonaiuti, R., Costantino, C., De Sarro, G., Di Mauro, C., Fava, G., Ferri, M., Firenze, A., Furci, F., Gallelli, L., Leonardi, L., Negri, G., Pieraccini, F., ... Trifirò, G. (2024). Cohort event monitoring of safety of COVID-19 vaccines: the Italian experience of the "ilmiovaccinoCOVID19 collaborating group". *Frontiers in drug safety and regulation*, 4, 1363086. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1363086>

Capitolo 3

Il progetto “Covid Vaccine Monitor”

Il progetto “Covid Vaccine Monitor” (CVM) è un progetto finanziato dall’EMA (EMA, 2024a), avviato nel 2021 per integrare le evidenze provenienti dai sistemi di segnalazione spontanea (farmacovigilanza passiva) e dagli studi osservazionali condotti su banche dati sanitarie. Si tratta di uno studio di farmacovigilanza attiva su larga scala, che offre una panoramica più completa sulla sicurezza dei vaccini contro il COVID-19, soprattutto per quelle categorie di vaccinati che solitamente sono escluse dagli RCT registrativi. In particolare, questo approccio risulta più adatto a rilevare le reazioni avverse più frequenti, comprese quelle che non richiedono un intervento medico. Lo studio è stato condotto in diversi paesi europei, quali Belgio, Francia, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Regno Unito, Romania, Slovacchia, Spagna e Svizzera e ha coinvolto soggetti vaccinati appartenenti alla popolazione generale e a coorti speciali, come donne in gravidanza e allattamento, bambini e adolescenti, immunocompromessi, soggetti con storia di allergia e soggetti con storia di infezione da SARS-CoV-2.

3.1. Disegno e periodo dello studio

È stato condotto uno studio di coorte prospettico basato su *patient-reported outcomes* tramite l’utilizzo di questionari online somministrati in undici paesi europei, nel periodo compreso tra febbraio 2021 e febbraio 2023.

In particolare, i soggetti che hanno ricevuto la prima dose di vaccino sono stati arruolati tra febbraio 2021 e agosto 2022, mentre coloro che hanno ricevuto la dose *booster* sono stati arruolati da ottobre 2021 fino a fine novembre 2022.

3.2. Popolazione in studio

La popolazione in studio era costituita da individui vaccinati contro COVID-19 nei Paesi partecipanti durante il periodo di studio, nell’ambito delle campagne vaccinali nazionali. L’arruolamento è stato basato su una procedura di auto-selezione

volontaria: i soggetti eleggibili potevano registrarsi autonomamente sulla piattaforma web del progetto entro 48 ore dalla somministrazione della dose vaccinale. Tutti i soggetti che si sono registrati sulla piattaforma web dedicata entro 48 ore dalla somministrazione della prima dose o di una dose *booster* di un vaccino anti-COVID-19 autorizzato dall'EMA durante il periodo in studio (Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, Jcovden® e Nuvaxovid®) e che hanno fornito il consenso informato elettronico, sono stati inclusi nello studio. Oltre al reclutamento della popolazione generale, il progetto ha promosso specificamente l'arruolamento di coorti speciali di vaccinati appartenenti a categorie considerate più vulnerabili o non sufficientemente rappresentate negli studi clinici *pre-marketing*. Tali coorti comprendevano: persone con precedente infezione da SARS-CoV-2, immunocompromessi, soggetti con storia di allergia, bambini e adolescenti, e donne in gravidanza o in allattamento.

I soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2 sono stati definiti come individui che avevano avuto un'infezione sospetta o confermata, diagnosticata in qualsiasi momento prima della prima dose vaccinale, indipendentemente dalla conferma di laboratorio.

Gli immunocompromessi includevano persone con compromissione del sistema immunitario dovuta a condizioni patologiche (es. HIV/AIDS, trapianto d'organo, malattie autoimmuni, leucemia o linfoma) e/o a trattamenti farmacologici immunosoppressivi (es. chemioterapia mielosoppressiva, corticosteroidi sistemici, farmaci antireumatici o anticorpi monoclonali che interferiscono con la funzione immunitaria).

La coorte dei soggetti allergici comprendeva persone con una storia di allergie respiratorie, alimentari, da punture di insetti, da farmaci o vaccini, nonché soggetti con pregressi episodi di shock anafilattico o che avevano assunto premedicazioni (come antistaminici o corticosteroidi) in previsione della vaccinazione per prevenire reazioni allergiche.

Per la coorte dei minori di 18 anni, la partecipazione è stata gestita dai genitori o dai rappresentanti legali, che hanno fornito il consenso e compilato i questionari per conto del minore.

Le donne in gravidanza, indipendentemente dallo stadio gestazionale, e le donne in allattamento sono state incluse come ulteriori categorie di interesse.

Per le coorti di soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2, immunocompromessi e con storia di allergia, un gruppo di confronto è stato selezionato dalla popolazione generale vaccinata partecipante al CVM, escludendo gli individui appartenenti alle coorti speciali. I controlli sono stati abbinati ai casi mediante *propensity score matching*, con un rapporto di 1:1 per i soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2 e di 1:4 per i soggetti immunocompromessi e con storia di allergia. L'abbinamento è stato effettuato tramite algoritmo di *nearest neighbor matching*, integrato da un matching esatto per variabili chiave (genere, età, tipo e dose di vaccino), al fine di garantire un adeguato bilanciamento tra i gruppi.

Il *propensity score* è stato stimato mediante un modello di regressione logistica includendo variabili demografiche e cliniche potenzialmente associate all'appartenenza alle coorti speciali, quali età, sesso, tipo di vaccino e dose ricevuta. In questo contesto, il *propensity score* non è stato utilizzato per stimare la probabilità di vaccinazione, ma per modellare la probabilità di appartenenza alle diverse coorti speciali rispetto alla popolazione generale vaccinata, consentendo così il controllo del *confounding* e il confronto tra gruppi clinicamente eterogenei. La scelta dei diversi rapporti di matching è stata definita a priori in base alla dimensione delle coorti e alla necessità di ottimizzare la potenza statistica delle analisi.

3.3. Raccolta ed elaborazione dati

La raccolta dei dati è stata effettuata tramite due piattaforme web standardizzate, sviluppate appositamente per il progetto: *Lareb Intensive Monitoring* (LIM), gestita

dal Centro olandese di farmacovigilanza Lareb, e *ResearchOnline* (RO), sviluppata dall'*University Medical Center Utrecht*. Entrambe le applicazioni sono state progettate per acquisire in modo armonizzato dati riferiti direttamente dai vaccinati. L'applicazione LIM è stata utilizzata principalmente per la raccolta dei dati relativi al primo ciclo vaccinale e per un periodo di osservazione limitato, mentre la piattaforma RO ha consentito la raccolta estesa dei dati, includendo anche quelli relativi alla dose *booster*.

Dopo la registrazione e il rilascio del consenso informato elettronico, i partecipanti hanno ricevuto via e-mail un invito a compilare il questionario iniziale, finalizzato alla raccolta delle informazioni anagrafiche e cliniche di base. Per i soggetti impossibilitati a partecipare autonomamente — come minori di 18 anni o persone anziane — la compilazione poteva essere effettuata da un delegato (es. un familiare o tutore legale).

Il questionario iniziale includeva informazioni su età, sesso, comorbidità, pregressa infezione da SARS-CoV-2, uso concomitante di farmaci e dettagli sull'esposizione vaccinale (marca, lotto, dose e data di somministrazione del vaccino).

A seguire, i partecipanti ricevevano questionari di *follow-up* distribuiti a intervalli predefiniti (**Figura 2**): sei nell'arco di sei mesi per i soggetti vaccinati con il primo ciclo e cinque nell'arco di tre mesi per coloro che avevano ricevuto la dose *booster*.

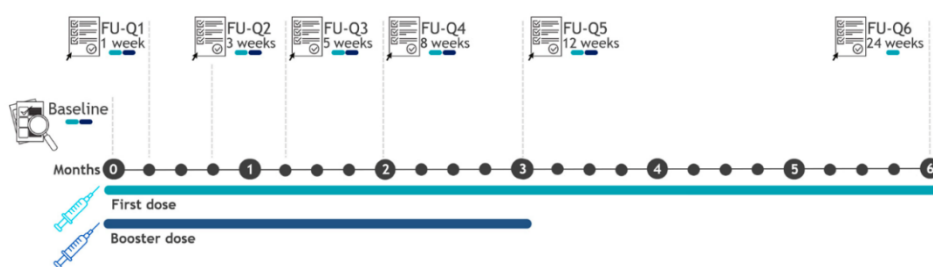


Figura 2. Schema di invio dei questionari durante il periodo di studio.

Abbreviazioni= FU-Q questionario di *follow-up*.

Per le donne in gravidanza, la frequenza e la tempistica dell'invio dei questionari sono state adattate in base al periodo gestazionale al momento dell'arruolamento, con un monitoraggio prolungato fino a 1,5 mesi dopo la fine della gravidanza per raccogliere informazioni sugli esiti materni e neonatali.

I questionari di *follow-up* raccoglievano informazioni su reazioni avverse predefinite (*solicited*), sia locali (ematoma, dolore, gonfiore, prurito, calore, indurimento, infiammazione nel sito di iniezione) che sistemiche (affaticamento, mialgia, artralgia, mal di testa, febbre, brividi, nausea, malessere). Inoltre, era possibile segnalare reazioni avverse non predefinite (*unsolicited*) attraverso campi di testo libero, con particolare attenzione agli eventi avversi di speciale interesse (AESI) e agli eventi gravi (SAE), definiti secondo la lista stabilita nel progetto ACCESS (Willame et al., 2023).

Le reazioni avverse riportate sono state codificate utilizzando il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versione 24.0 (MedDRA, 2021). Le ADR *solicited* sono state codificate automaticamente, mentre le ADR *unsolicited* sono state sottoposte a codifica manuale da parte di personale esperto in farmacovigilanza. La gravità delle ADR è stata valutata in accordo con i criteri del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, 2010).

In presenza di informazioni incomplete o ambigue, i partecipanti potevano essere ricontattati via e-mail per fornire chiarimenti o ulteriori dettagli. Inoltre, in diversi paesi partecipanti, i questionari compilati sono stati convertiti in report di farmacovigilanza e trasmessi al database europeo *EudraVigilance*, contribuendo così al monitoraggio centralizzato della sicurezza vaccinale a livello europeo.

3.4. Analisi dei dati

I dati raccolti nei diversi paesi partecipanti — Belgio, Francia, Italia, Irlanda, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svizzera, Paesi Bassi e Regno Unito — nel periodo compreso tra febbraio 2021 e febbraio 2023, sono stati sottoposti a un processo di armonizzazione e standardizzazione mediante l'adozione di un *common data model* (CDM) sviluppato appositamente per il progetto CVM.

Il CDM ha consentito di uniformare la struttura e la codifica dei dati provenienti dalle due piattaforme di raccolta (LIM e RO), garantendo la comparabilità e l'integrità delle informazioni tra i diversi contesti nazionali. Tutti i dataset nazionali sono stati successivamente aggregati e analizzati centralmente, presso un *digital research environment*, nel rispetto delle normative europee in materia di protezione dei dati personali (GDPR) e dei principi di buona pratica di farmacovigilanza

In generale, è stato riportato il numero complessivo di soggetti vaccinati reclutati e il numero di questionari di base e di *follow-up* completati. L'analisi ha incluso esclusivamente i partecipanti che avevano compilato sia il questionario di base sia almeno il primo questionario di *follow-up* (FU-Q1).

È stata condotta un'analisi descrittiva delle caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione vaccinata. Successivamente, sono state calcolate le incidenze delle reazioni avverse locali e sistemiche, nonché delle ADR gravi e *unsolicited*, dopo la prima, la seconda (ove applicabile) e la dose *booster* dei diversi vaccini contro il COVID-19. I risultati sono stati espressi come proporzione del numero di ADR rispetto al numero totale di partecipanti che avevano completato il questionario di base e almeno un questionario di *follow-up*.

Per la visualizzazione dei risultati, sono state generate *heatmap* e *scatterplot* della frequenza delle ADR riportate dai vaccinati. Inoltre, sono stati valutati e rappresentati graficamente il tempo mediano di insorgenza (TTO) e il tempo mediano di recupero (TTR) delle ADR, insieme al relativo intervallo interquartile (IQR) espresso in ore, utilizzando una combinazione di *violin plot* e *box plot*. Sono stati considerati esclusivamente i vaccinati che avevano riportato sia il TTO sia il TTR per ciascuna ADR segnalata. Tale restrizione è stata applicata per garantire la coerenza delle analisi descrittive del TTO e del TTR, che richiedono la disponibilità congiunta di entrambe le variabili. I partecipanti privi di tali informazioni sono stati esclusi esclusivamente dalle analisi specifiche del timing delle ADR, ma non dalle analisi di incidenza complessiva delle reazioni avverse. Pertanto, tale scelta non ha influenzato la stima della frequenza complessiva delle ADR, ma ha limitato le analisi temporali a sottogruppi con dati completi.

Le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali, mentre le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo interquartile. Il confronto tra variabili categoriche è stato effettuato mediante test del chi-quadro (χ^2) o test esatto di Fisher, a seconda dei casi. La significatività statistica è stata fissata a un valore di $p < 0,05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R (versione 4.3.1), con il pacchetto `ggplot2` impiegato per la generazione di *heatmap*, *violin plot* e *box plot*.

Capitolo 4

Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei vaccinati con pregressa infezione da SARS-CoV-2

L'analisi riguarda i soggetti che, al momento della vaccinazione contro il COVID-19, avevano riferito una precedente infezione da SARS-CoV-2, al fine di valutare l'influenza di una pregressa esposizione al virus sulla frequenza e sulla tipologia delle reazioni avverse riportate dopo la vaccinazione.

I risultati includono esclusivamente i partecipanti che hanno completato il questionario di base e almeno il primo questionario di *follow-up* e comprendono il confronto con il gruppo di controllo abbinato, definito secondo i criteri illustrati nei capitoli precedenti.

4.1. Risultati principali

Complessivamente, circa l'11% dei vaccinati (prima dose: N = 3.886; dose *booster*: N = 902) al momento della vaccinazione ha dichiarato di aver avuto una precedente infezione da SARS-CoV-2, ha compilato il FU-Q1 ed è stato quindi incluso nelle analisi. Questi vaccinati sono stati abbinati 1:1 a una coorte di vaccinati senza precedente infezione da SARS-CoV-2 per età, sesso e dose e brand di vaccino. Per quanto riguarda i soggetti inclusi nelle analisi, dopo il primo ciclo di vaccinazione, il 50,8% dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. il 56,6% dei controlli ha completato tutti e sei i FU-Q. Per quanto riguarda i vaccinati arruolati alla dose *booster*, il 41,2% dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. il 50,6% dei controlli ha completato tutti e cinque i FU-Q (**Figura 3**).

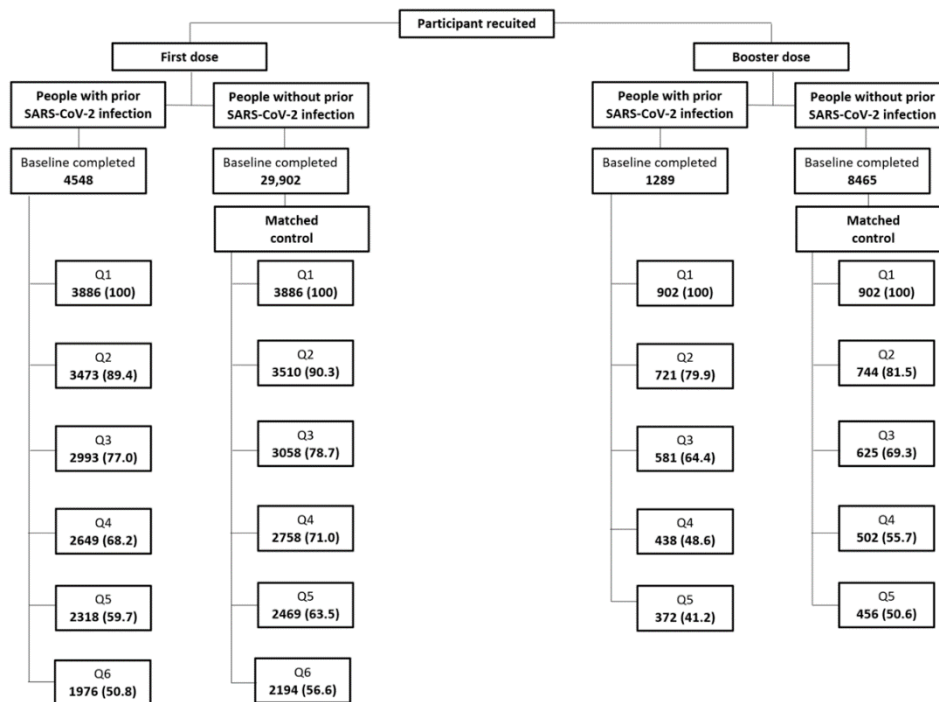


Figura 3. Flowchart dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. controlli, arruolati al primo ciclo vaccinale o alla dose *booster* e che hanno compilato i questionari di *follow-up*.

La maggior parte dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 ha ricevuto Vaxzevria® (N = 1.410; 36,3%) al primo ciclo vaccinale, una percentuale seguita da Comirnaty® (N = 1.372; 35,6%), Spikevax® (N = 668; 17,2%) e Janssen® (N = 422; 10,9%). Il rapporto femmine/maschi (F/M) era pari a 2,8 (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. i controlli, a seguito della somministrazione del primo ciclo vaccinale anti-COVID-19, stratificate per brand di vaccino.

	First Vaccination Cycle											
	Vaxzevria (ChAdOx1-S) N = 1410 (%)			Comirnaty (BioNTech/Pfizer) N = 1372 (%)			Spikevax (Moderna) N = 668 (%)			Jcovden (Ad26.COVS2-S) N = 422 (%)		
	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value
Gender												
Female	1230 (87.2)	1230 (87.2)		840 (61.2)	840 (61.2)		490 (73.4)	490 (73.4)		326 (77.3)	326 (77.3)	
Male	180 (12.8)	180 (12.8)	Matching factor	532 (38.8)	532 (38.8)	Matching factor	178 (26.6)	178 (26.6)	Matching factor	96 (22.7)	96 (22.7)	Matching factor
Median, years (IQR)	47 (35–57)	47 (35–57)		45 (31–56)	45 (31–56)		43 (32–51)	43 (32–51)		48 (36–48)	48 (36–48)	
Age Categories												
5–17	2 (0.1)	1 (0.1)		109 (7.9)	109 (7.9)		2 (0.3)	2 (0.3)		0 (0.0)	0 (0.0)	
18–39	463 (32.8)	464 (32.9)	Matching factor	482 (35.2)	482 (35.2)	Matching factor	253 (37.9)	253 (37.9)	Matching factor	127 (30.1)	127 (30.1)	Matching factor
40–69	945 (67.1)	945 (67.0)		442 (32.2)	442 (32.2)		411 (61.5)	411 (61.5)		294 (69.7)	294 (69.7)	
≥70	0 (0.0)	0 (0.0)		339 (24.7)	339 (24.7)		2 (0.3)	2 (0.3)		1 (0.2)	1 (0.2)	
Medication Use												
Use of any medication	684 (48.5)	689 (48.9)	0.131	651 (47.4)	664 (48.4)	0.647	308 (46.1)	306 (45.8)	0.956	157 (37.2)	169 (40)	0.437
Use of painkillers/fever reducing medicines #	347 (24.6)	306 (21.7)	0.0742	174 (12.7)	124 (9.0)	0.00264 *	114 (17.1)	95 (14.2)	0.175	112 (26.5)	96 (22.7)	0.231
Medical History												
Cardiovascular diseases	43 (3)	50 (3.5)	0.527	110 (8)	89 (6.5)	0.141	14 (2.1)	20 (3.0)	0.385	8 (1.9)	5 (1.2)	0.576
Diabetes	32 (2.3)	38 (2.7)	0.545	50 (3.6)	50 (3.6)	1.000	11 (1.6)	9 (1.3)	0.822	1 (0.2)	1 (0.2)	1.000 ^
Hypertension	134 (9.5)	120 (8.5)	0.392	164 (12)	165 (12)	1.000	35 (5.2)	43 (6.4)	0.414	27 (6.4)	26 (6.2)	1.000
Liver diseases	32 (2.3)	29 (2.1)	0.796	23 (1.7)	22 (1.6)	1.000	9 (1.3)	23 (3.4)	0.02 *	6 (1.4)	2 (0.5)	0.287 ^
Lung diseases	2 (0.1)	3 (0.2)	1.000 ^	5 (0.4)	3 (0.2)	0.723 ^	3 (0.4)	-	0.248 ^	1 (0.2)	1 (0.2)	1.000 ^
Psychological disorders	124 (8.8)	113 (8)	0.497	109 (7.9)	97 (7.1)	0.426	70 (10.5)	70 (10.5)	1.000	18 (4.3)	22 (5.2)	0.627
Malignant tumors	50 (3.5)	60 (4.3)	0.381	50 (3.6)	69 (5)	0.0916	30 (4.5)	29 (4.3)	1.000	23 (5.5)	22 (5.2)	1.000
Neurological diseases	5 (0.4)	13 (0.9)	0.458 ^	14 (1)	15 (1.1)	1.000	4 (0.6)	5 (0.7)	1.000 ^	3 (0.7)	7 (1.7)	0.340 ^
Kidney diseases	14 (1.0)	13 (0.9)	1.000	15 (1.1)	18 (1.3)	0.726	5 (0.7)	6 (0.9)	1.000 ^	5 (1.2)	2 (0.5)	0.448 ^
Immunosuppression	10 (0.7)	8 (0.6)	0.813	14 (1)	13 (0.9)	1.000	5 (0.7)	3 (0.4)	1.000 ^	-	1 (0.2)	1.000 ^

Assunto nelle ore precedenti la vaccinazione. Abbreviazioni: MedDRA= *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT= termine preferito; * = statisticamente significativo; ^ = test esatto di Fisher. Sono stati esclusi 13 vaccinati che hanno segnalato di aver ricevuto una marca di vaccino sconosciuta e 1 vaccinato che ha ricevuto Novavax®.

Per quanto riguarda la dose *booster*, la maggior parte dei partecipanti (rapporto F/M = 1,9) ha ricevuto Comirnaty® (N = 521; 57,8%), seguito da Spikevax® (N = 376; 41,2%). Solo tre vaccinati hanno ricevuto Vaxzevria® (0,3%) (**Tabella 2**).

L'età mediana dei partecipanti che hanno ricevuto la prima dose e la dose di richiamo era rispettivamente di 46 anni (intervallo interquartile: 33–56 anni) e 42 anni (intervallo interquartile: 31–53 anni). In generale, non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'uso di farmaci e la storia medica tra i soggetti con infezione precedente da SARS-CoV-2 e i controlli

abbinati, sia per il primo ciclo di vaccinazione che per la dose di richiamo (Tabelle 2 e 3).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. i controlli, a seguito della somministrazione della dose *booster* di vaccino anti-COVID-19, stratificate per brand di vaccino.

	Booster Dose					
	Comirnaty (BioNTech/Pfizer) N = 521 (%)			Spikevax (Moderna) N = 376 (%)		
	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value	Prior SARS-CoV-2 Infection	Matched Control	p-Value
Gender						
Female	347 (66.6)	347 (66.6)	<i>Matching factor</i>	243 (64.6)	243 (64.6)	<i>Matching factor</i>
Male	174 (33.4)	174 (33.4)		133 (35.4)	133 (35.4)	
Median, years (IQR)	41 (28–53)	41 (28–53)		43 (35–54)	43 (35–54)	
Age Categories, Years						
5–17	17 (3.3)	17 (3.3)	<i>Matching factor</i>	1 (0.3)	1 (0.3)	<i>Matching factor</i>
18–39	231 (44.3)	231 (44.3)		140 (37.2)	140 (37.2)	
40–69	259 (49.7)	259 (49.7)		226 (60.1)	226 (60.1)	
≥70	14 (2.7)	14 (2.7)		9 (2.4)	9 (2.4)	
Medication Use						
Any medication	226 (43.4)	202 (38.8)	0.148	158 (42)	130 (34.6)	0.428 *
Use of painkillers/fever reducing medicines #	82 (15.7)	171 (32.8)	<0.0001 *	89 (23.7)	84 (22.3)	0.729
Medical History (MedDRA PT)						
Cardiovascular diseases	15 (2.9)	10 (1.9)	0.418	8 (2.1)	7 (1.9)	1.000
Diabetes	8 (1.5)	11 (2.1)	0.674	10 (2.7)	10 (2.7)	1.000
Hypertension	35 (6.7)	42 (8.1)	0.477	28 (7.4)	25 (6.6)	0.776
Liver diseases	17 (3.3)	13 (2.5)	0.578	5 (1.3)	4 (1.1)	1.000 ^
Lung diseases	1 (0.2)	1 (0.2)	1.000 ^	1 (0.3)	1 (0.3)	1.000 ^
Psychological disorders	37 (7.1)	33 (6.3)	0.806	26 (6.9)	14 (3.7)	0.0739
Malignant tumors	19 (3.6)	24 (4.6)	0.533	16 (4.3)	11 (2.9)	0.433
Neurological diseases	6 (1.2)	5 (1.0)	1.000 ^	2 (0.5)	1 (0.3)	1.000 ^
Kidney diseases	5 (1)	4 (0.8)	1.000 ^	2 (0.5)	2 (0.5)	1.000 ^
Immunosuppression	3 (0.6)	5 (1.0)	0.723 ^	1 (0.3)	2 (0.5)	1.000 ^

Assunto nelle ore precedenti la vaccinazione. Abbreviazioni: MedDRA= *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT= termine preferito; * = statisticamente significativo; ^ = test esatto di Fisher. Sono stati esclusi 2 vaccinati che hanno segnalato di aver ricevuto una marca di vaccino sconosciuta e 3 vaccinati che hanno ricevuto Vaxzevria®.

Dopo la prima dose di vaccino e la dose *booster*, i vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 hanno riportato almeno una ADR con frequenze più alte rispetto ai controlli abbinati (3.470 [89,6%] vs. 2.916 [75,3%] e 614 [68,2%] vs. 546 [60,6%], rispettivamente). Al contrario, dopo la seconda dose, i vaccinati con storia di infezione da SARS-CoV-2 hanno riportato almeno una ADR con una

frequenza più bassa rispetto ai controlli abbinati (1.443 [85,0%] vs. 1.543 [90,9%]) (Figura 4).

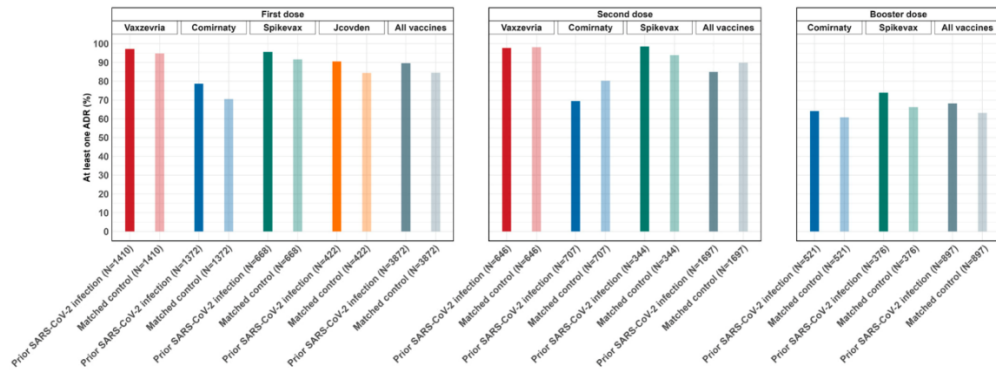


Figura 4. Frequenza di almeno una ADR riportata, stratificando per dose e brand di vaccino, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 vs. controlli abbinati.

In entrambe le coorti, indipendentemente dalla dose e dal brand di vaccino, il dolore nel sito di iniezione è stata l'ADR locale *solicited* più frequentemente riportata. Per quanto riguarda le ADR sistemiche *solicited*, affaticamento, mal di testa, malessere e mialgia sono state più frequentemente riportate (Figura 5).

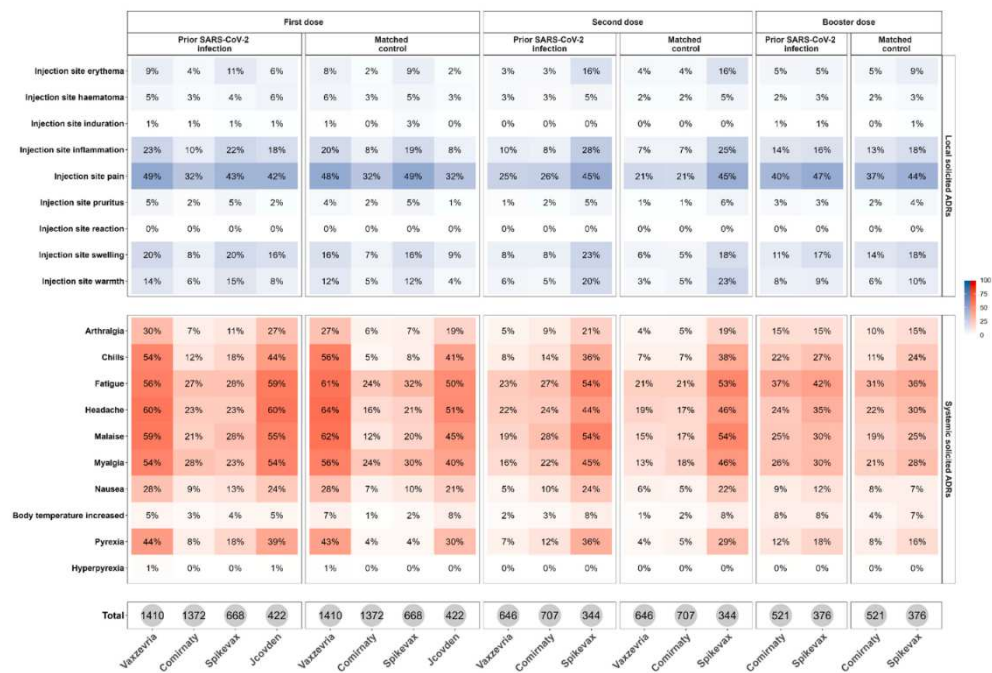


Figura 5. Heatmap della frequenza delle ADR locali e sistemiche *solicited* riportate dai vaccinati a seguito della prima, seconda o dose *booster*, stratificate per brand di vaccino, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 e controlli abbinati.

In generale, per tutte le dosi, le donne e i soggetti più giovani erano più propensi a riportare almeno una ADR *solicited*, nonostante non siano state riscontrate differenze legate al sesso nella distribuzione delle ADR sistemiche osservate (Figura 6).

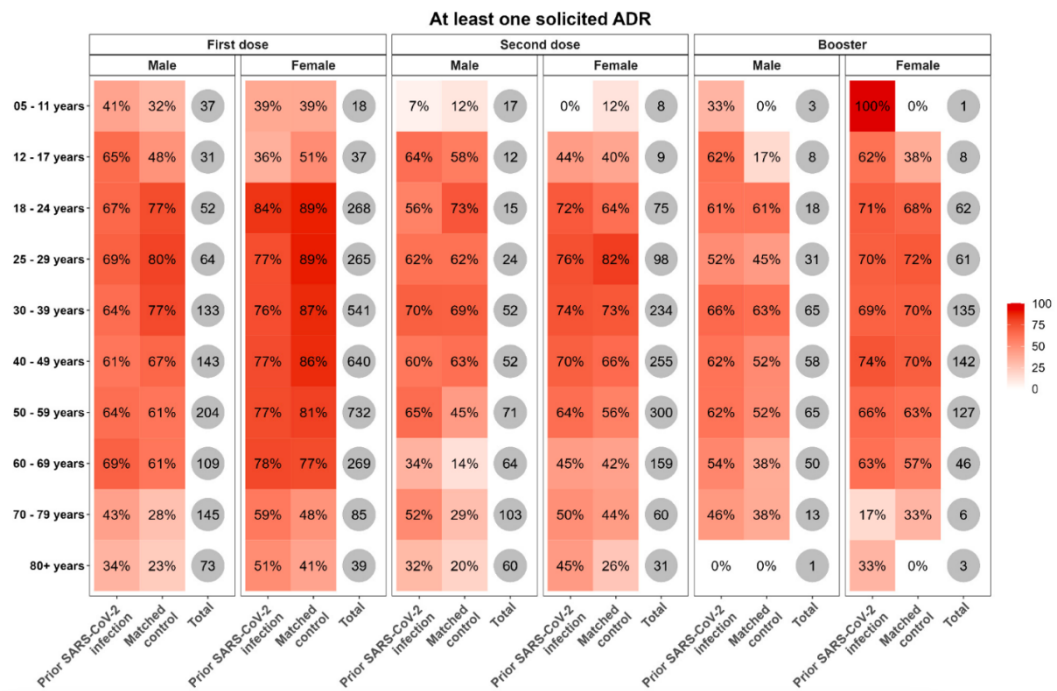


Figura 6. Heatmap della frequenza delle ADR *solicited* riportate dai vaccinati a seguito della prima, seconda o dose di richiamo di qualsiasi vaccino, per persone con storia di infezione da SARS-CoV-2 e i controlli abbinati, stratificate per età.

Tra tutte le dosi e i brand di vaccino, la percentuale delle ADR gravi è risultata bassa, con frequenze comprese tra lo 0,1% e lo 0,3%.

Infine, il tempo mediano di insorgenza per tutte le ADR riportate dopo la prima dose è stato di 12,9 ore (IQR: 7,4–22,7) tra i vaccinati con precedente infezione da SARS-CoV-2 e di 11,7 ore (IQR: 6,2–23,1) tra i controlli abbinati (**Figura 7A**). Allo stesso modo, è stato riportato un tempo di recupero simile per le persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 (37,9 ore; IQR: 21,3–64,3 ore) rispetto ai controlli abbinati (37,3 ore; IQR: 19,8–57,8 ore) (**Figura 7B**). Dopo la seconda dose, è stato osservato un tempo di insorgenza simile tra i soggetti con precedente infezione e i controlli abbinati (**Figura 7C**), mentre il TTR è risultato maggiore per i controlli abbinati (37,2 ore; IQR: 20,1–59,3) rispetto ai partecipanti con precedente infezione da SARS-CoV-2 (28,3 ore; IQR: 19,8–53,5) (**Figura 7D**). Per quanto riguarda la dose *booster*, le persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 hanno mostrato un tempo mediano di insorgenza leggermente inferiore (13,5

ore; IQR: 1,8–20,0) rispetto ai controlli abbinati (15,5 ore; IQR: 2,9–20,9) (**Figura 7E**). Il TTR ha mostrato la stessa tendenza osservata per la seconda dose (**Figura 7F**). Per ogni dose è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il TTO e il TTR tra gli individui con precedente infezione da SARS-CoV-2 e i controlli, ad eccezione del TTO degli individui che hanno ricevuto la seconda dose.

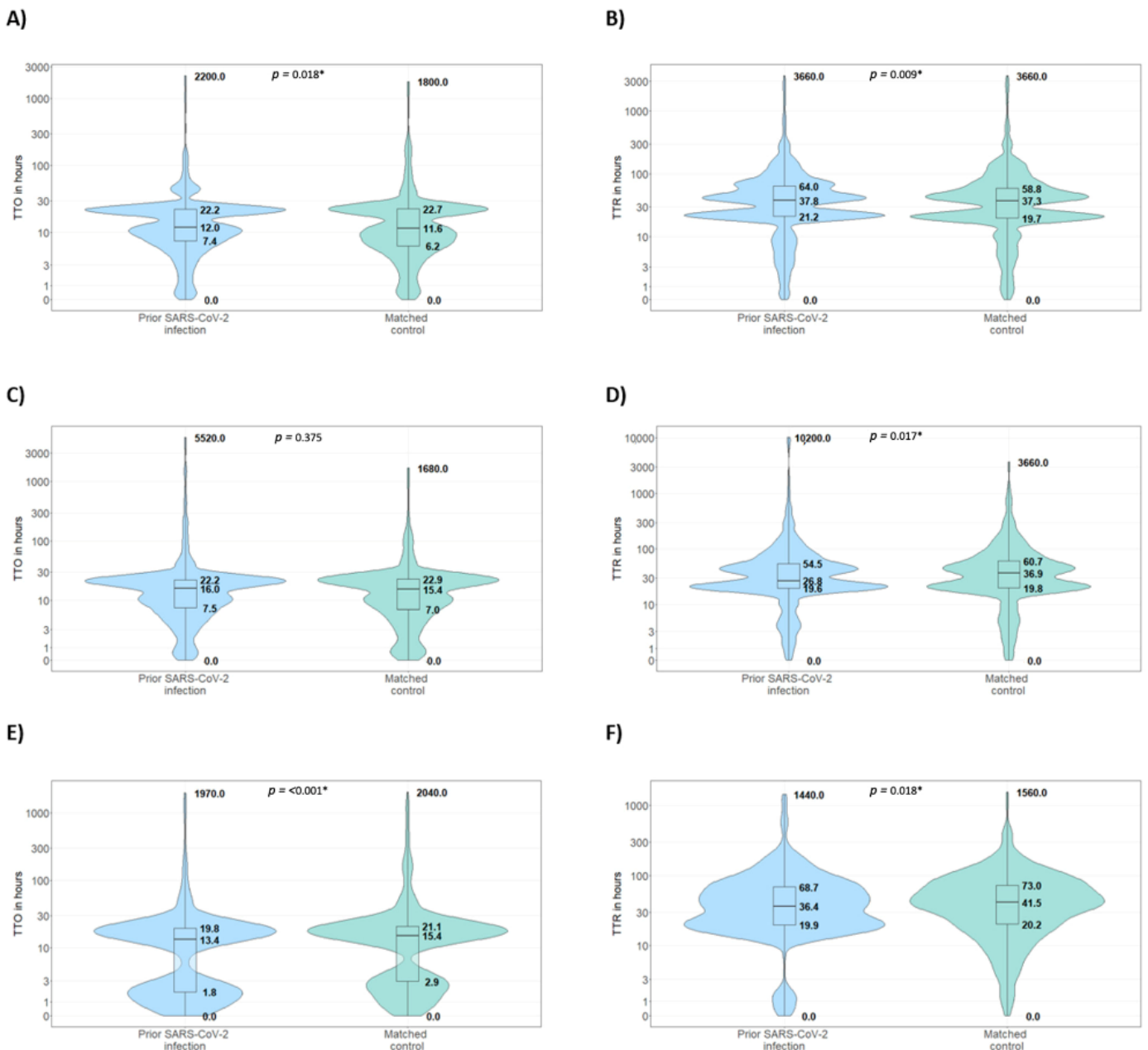


Figura 7. Combinazione di *violin plot* e *box plot* del tempo medio di insorgenza e del tempo medio di recupero (in ore) delle ADR riportate dai vaccinati dopo un primo ciclo di vaccinazione o una dose di richiamo, in persone con precedente infezione da SARS-CoV-2 rispetto ai controlli abbinati. (A) Tempo medio di insorgenza degli ADR (in ore) dopo la prima dose. (B) Tempo medio di recupero (in ore) dopo la prima dose. (C) Tempo medio di insorgenza degli ADR (in ore) dopo la seconda dose. (D) Tempo medio di recupero (in ore) dopo la seconda dose. (E) Tempo medio di insorgenza degli ADR (in ore) dopo la dose di richiamo. (F) Tempo medio di recupero (in ore) dopo la dose di richiamo. Note: * = statisticamente significativo.

Capitolo 5

Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei soggetti vaccinati immunocompromessi

L'analisi riguarda i soggetti immunocompromessi inclusi nello studio secondo i criteri di eleggibilità e le procedure metodologiche descritte nei capitoli precedenti, con l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 in individui con condizioni cliniche o trattamenti che possono influenzare la risposta immunitaria. Sono stati inclusi esclusivamente i partecipanti che hanno completato il questionario di base e almeno il primo questionario di *follow-up*, e i risultati comprendono il confronto con il gruppo di controllo abbinato, definito secondo i criteri descritti nei capitoli precedenti.

5.1. Risultati principali

Complessivamente, 946 vaccinati immunocompromessi sono stati arruolati e hanno completato il questionario di base: 653 (69,0%) per il primo ciclo di vaccinazione e 293 per la dose *booster* (31,0%). Di questi, solo 773 (81,7%) (N = 566, 73,2% alla prima dose; N = 207, 26,8% alla dose *booster*) hanno compilato almeno il FU-Q1 e sono stati quindi inclusi nell'analisi. Questi vaccinati sono stati abbinati 1:4 a 3,092 vaccinati non immunocompromessi per età, sesso, dose e brand di vaccino (N = 2,264, 73,2% alla prima dose; N = 828, 26,8% alla dose di richiamo). Considerando i vaccinati reclutati al primo ciclo di vaccinazione, il 59,0% dei soggetti immunocompromessi e il 61,9% dei controlli hanno completato tutti e sei i questionari; invece, alla dose *booster*, solo il 41,5% dei vaccinati immunocompromessi rispetto al 48,3% dei controlli ha completato tutti e cinque i questionari (**Figura 8**).

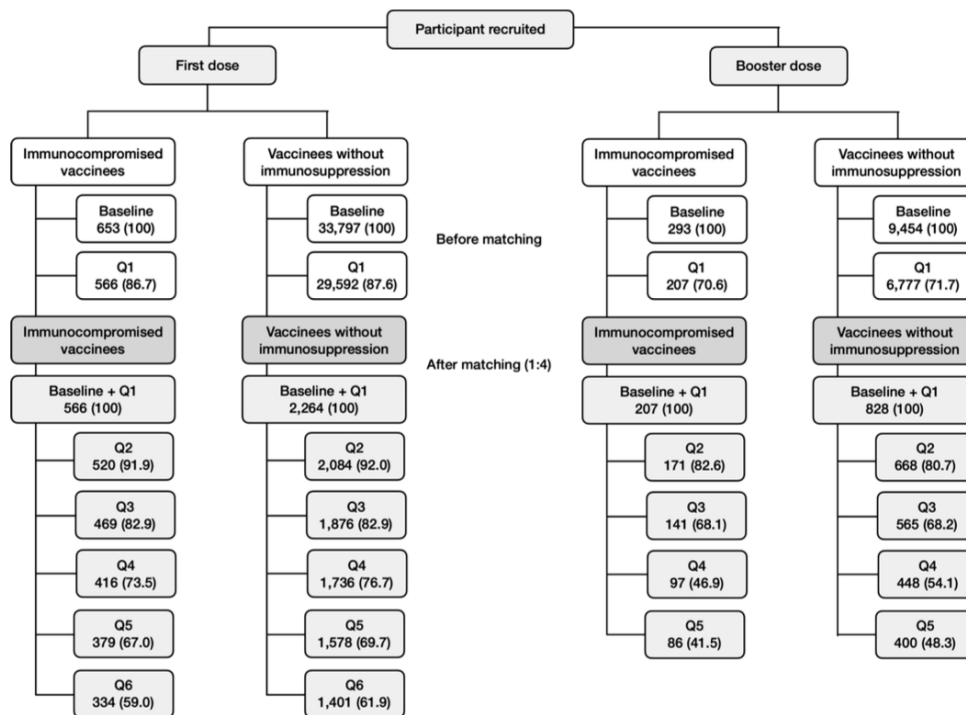


Figura 8. Flowchart dei vaccinati immunocompromessi vs. controlli, arruolati al primo ciclo vaccinale o alla dose *booster* e che hanno compilato i questionari di *follow-up*.

La maggior parte dei vaccinati arruolati al primo ciclo vaccinale era di sesso femminile (68,0%) e l'età mediana era di 56 anni (IQR: 43–74) (**Tabella 4**). Per quanto riguarda il brand di vaccino, il 29,2% dei vaccinati inclusi nello studio ha ricevuto il vaccino Vaxzevria®, il 49,1% il vaccino Comirnaty®, il 17,7% il vaccino Spikevax® e il 3,7% il vaccino Jcovden®. Per quanto riguarda la dose *booster*, il 61,8% dei vaccinati reclutati era di sesso femminile e l'età mediana era di 51 anni (IQR: 41–60). Quasi tutti i vaccinati hanno ricevuto Comirnaty® (62,8%) o Spikevax® (36,2%). La principale causa di immunosoppressione riportata è stata l'immunosoppressione dovuta a disturbi autoimmuni (N = 111, 53,6%). Altre cause di immunosoppressione segnalate erano correlate a tumori maligni (13,5%), infezioni (5,3%) e malattie reumatiche (2,9%). Nel 12,2% dei casi questa informazione non era riportata. Infine, quasi la metà dei soggetti arruolati (48,8%) ha indicato un uso corrente di farmaci che influenzano il sistema immunitario, in particolare l'uso di immunosoppressori (32,9%) come gli inibitori del TNF-alfa e gli immunosoppressori selettivi.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati immunocompromessi vs. i controlli, a seguito della somministrazione del primo ciclo vaccinale e della dose *booster* di vaccino COVID-19.

	First vaccination cycle			Booster dose		
	Immuno-compromised N = 566 (%)	Matched control N = 2264 (%)	p value	Immuno-compromised N = 207 (%)	Matched control N = 828 (%)	p value
Gender, N (%)						
Female	385 (68.0)	1540 (68.0)	Matching factor	128 (61.8)	512 (61.8)	Matching factor
M	181 (32.0)	724 (32.0)		79 (38.2)	316 (38.2)	
Median age, years (IQR)	56 (43–74)	56 (43–74)		51 (41–60)	51 (41–60)	
Age categories (y), N (%)						
< 18	6 (1.0)	24 (1.1)	Matching factor	2 (1.0)	8 (1.0)	Matching factor
18–49	202 (35.7)	807 (35.6)		89 (43.0)	358 (43.2)	
50–79	301 (53.2)	1205 (53.2)		114 (55.0)	458 (55.3)	
≥ 80	57 (10.1)	228 (10.1)		2 (1.0)	4 (0.5)	
Medication use, N (%)						
Use of any medication	522 (92.2)	1257 (55.5)	<0.001*	171 (82.6)	368 (44.4)	<0.001*
Use of painkillers ^a	99 (17.6)	321 (14.2)	0.055	32 (15.5)	223 (26.9)	<0.001*
Current use of any medication that affect immune system ^b	–	–	–	101 (48.8)	–	–
ATC 3 rd Level						
Intestinal inflammatory agents	–	–	–	7 (3.4)	–	–
Immunosuppressant	–	–	–	68 (32.9)	–	–
Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates	–	–	–	5 (2.4)	–	–
Antimalarials	–	–	–	9 (4.3)	–	–
Corticosteroids for systemic use	–	–	–	18 (8.7)	–	–
Other ^c	–	–	–	28 (13.5)	–	–
Medical history (MedDRA PT), N (%)						
Cardiovascular disorder	66 (11.7)	213 (9.4)	0.126	8 (3.9)	25 (3.0)	0.691
Diabetes mellitus	39 (6.9)	96 (4.3)	0.011*	17 (8.2)	18 (2.2)	<0.001*
Liver disorder	14 (2.5)	8 (0.4)	<0.001*	4 (1.9)	2 (0.2)	0.019*
Lung disorder	97 (17.2)	203 (9.0)	<0.001*	19 (9.2)	50 (6.0)	0.143
Mental disorder	32 (5.7)	78 (3.4)	0.02*	8 (3.9)	30 (3.6)	1.000
Malignant tumour	34 (6.0)	32 (1.4)	<0.001*	19 (9.2)	7 (0.8)	<0.001*
Nervous system disorder	33 (5.9)	32 (1.4)	<0.001*	9 (4.3)	4 (0.5)	<0.001*
Renal disorder	23 (4.1)	37 (1.6)	<0.001*	8 (3.9)	3 (0.4)	<0.001*
Immunosuppression (main cause) ^b	566 (100)	–	–	207 (100)	–	–
Autoimmune disorder	–	–	–	111 (53.6)	–	–
Malignant tumour	–	–	–	28 (13.5)	–	–
Rheumatic disease	–	–	–	6 (2.9)	–	–
Inflammatory bowel disease	–	–	–	4 (1.9)	–	–
Infection	–	–	–	11 (5.3)	–	–
Other ^d	–	–	–	22 (10.6)	–	–
Not reported	–	–	–	25 (12.1)	–	–
Vaccine manufacturer, N (%)						
Vaxzevria	165 (29.2)	660 (29.2)	Matching factor	1 (0.5)	4 (0.5)	Matching factor
Comirnaty	278 (49.1)	1112 (49.1)		130 (62.8)	520 (62.8)	
Spikevax	100 (17.7)	400 (17.7)		75 (36.2)	300 (36.2)	
Other ^e	23 (4.0)	92 (4.0)		1 (0.5)	4 (0.5)	

* statisticamente significativo. ^a immediatamente prima della vaccinazione. ^b Per il primo ciclo di vaccinazione, non è stato possibile raccogliere queste informazioni perché la *web app* LIM non includeva queste specifiche informazioni. Queste informazioni sono state successivamente incluse nella *web app* RO per la dose *booster*. ^c include sulfonamidi e trimetoprim, amfenicoli, antimetaboliti, antagonisti ormonali e agenti correlati, immunostimolanti, altri agenti antineoplastici, inibitori delle proteine chinasi, prodotti antinfiammatori e antireumatici non steroidei. ^d include malattie respiratorie, endocrine e dermatologiche. ^e include Jcovden® e vaccini di marca sconosciuta.

La frequenza di vaccinati immunocompromessi e di controlli abbinati che hanno riportato almeno una ADR nei FU-Q è risultata simile. Dopo il primo ciclo di vaccinazione e la dose *booster*, la maggior parte dei soggetti ha segnalato almeno una ADR nel FU-Q1 (primo ciclo di vaccinazione: soggetti immunocompromessi: 71,4%, controlli abbinati: 65,5%; dose di richiamo: soggetti immunocompromessi: 57,0%, controlli abbinati: 57,6%). Complessivamente, dopo la prima dose, sono state riportate frequenze significativamente più elevate per almeno una ADR (così come dopo la seconda dose) e almeno una ADR *solicited* nei soggetti immunocompromessi rispetto ai controlli abbinati (**Tabella 5**).

Tabella 5. Frequenza di persone immunocompromesse e di controlli abbinati che hanno riportato almeno una ADR, almeno una ADR *solicited/unsolicited/grave* e almeno un AESI, dopo la somministrazione della prima dose e della dose *booster* di qualsiasi vaccino.

	First dose			Second dose			Booster dose		
	Immuno-compromised N = 566 (%)	Matched control N = 2264 (%)	p value	Immuno-compromised N = 415 (%)	Matched control N = 1652 (%)	p value	Immuno-compromised N = 207 (%)	Matched control N = 828 (%)	p value
At least one ADR, N (%)	464 (82.0)	1724 (76.1)	0.004*	335 (80.7)	1222 (74.0)	0.005*	128 (61.8)	494 (59.7)	0.623
At least one solicited ADR, N (%)	402 (71.0)	1438 (63.5)	0.001*	210 (50.6)	811 (49.1)	0.620	125 (60.4)	468 (56.5)	0.354
At least one unsolicited ADR, N (%)	197 (34.8)	695 (30.7)	0.067	96 (23.1)	335 (20.3)	0.226	36 (17.4)	116 (14.0)	0.263
At least one AESI, N (%)	1 (0.2)	1 (<0.1)	0.360	1 (0.2)	2 (0.1)	0.490	0 (0.0)	0 (0.0)	–
At least one serious ADR, N (%)	3 (0.5)	3 (0.1)	0.099	2 (0.5)	0 (0.0)	0.040*	0 (0.0)	2 (0.2)	1.000

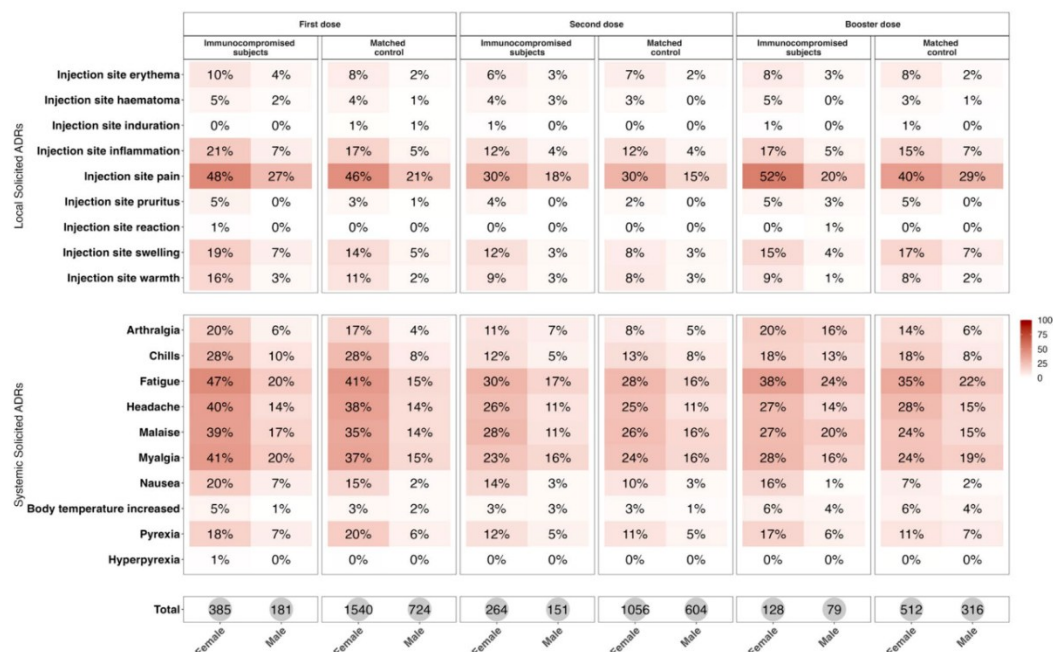
ADR adverse drug reaction, AESI adverse events of special interest, n number, PT preferred term

*Statistically significant

Tutte le ADR *solicited* (locali e sistemiche) sono state riportate più frequentemente nelle femmine, rispetto ai maschi, per tutte le dosi e nei gruppi di studio (**Figura 9**). In particolare, le femmine immunocompromesse hanno mostrato rispetto ai maschi frequenze più alte di reazioni locali (come il dolore al sito di iniezione) dopo la prima dose (48% vs. 27%) e la dose *booster* (52% vs. 20%). Uno stesso trend è

stato osservato per le ADR sistemiche (come l'affaticamento) (prima dose: 47% vs. 20%; seconda dose: 30% vs. 17%; dose di richiamo: 38% vs 24%).

Figura 9. Heatmap per le ADR locali e sistemiche *solicited* riportate dai vaccinati dopo la



prima, la seconda e la dose *booster* di qualsiasi vaccino COVID-19, in persone immunocompromesse e controlli abbinati, stratificate per genere.

Le ADR sistemiche sono state più frequentemente sperimentate dai partecipanti dopo la prima dose del vaccino Vaxzevria® e del vaccino Jcovden®, e dopo la seconda dose del vaccino Spikevax®. In dettaglio, dopo il vaccino Vaxzevria®, il mal di testa è stata l'ADR sistemica più riportata in entrambi i gruppi (immunocompromessi: 57% vs controlli abbinati: 60%). L'affaticamento (67%) è stata l'ADR più frequentemente riportata dopo la somministrazione del vaccino Jcovden® nei vaccinati immunocompromessi, mentre il malessere generalizzato (52%) nei controlli abbinati. Per quanto riguarda la seconda dose, nei vaccinati immunocompromessi e nei controlli abbinati, l'affaticamento (53% vs 46%) e il malessere generalizzato (51% vs 58%) sono state le ADR più frequentemente riportate dopo il vaccino Spikevax®. Alla dose di richiamo, la frequenza più alta è stata osservata per l'affaticamento (37% e 31%) dopo il vaccino Spikevax® per entrambi i gruppi di studio (**Figura 10**).

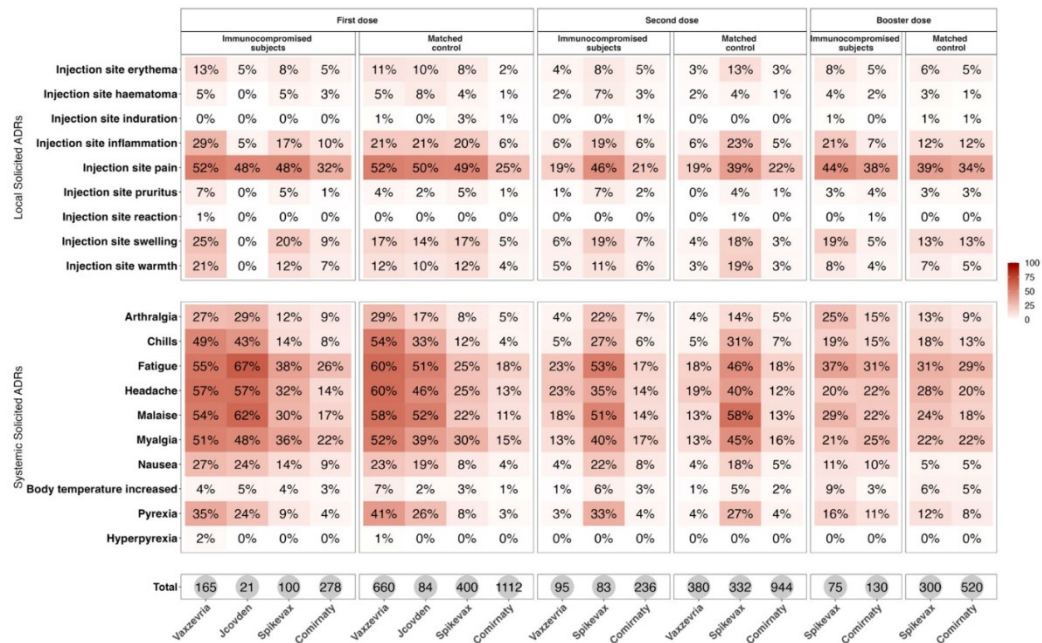


Figura 10. Heatmap per le ADR locali e sistemiche *solicited* riportate dai vaccinati dopo la prima, la seconda e la dose *booster* di qualsiasi vaccino COVID-19, in persone immunocompromesse e controlli abbinati, stratificate per brand di vaccino.

Per quanto riguarda le ADR gravi, alla prima dose, lo 0,5% dei soggetti immunocompromessi e lo 0,1% dei controlli abbinati ha riportato almeno una ADR grave. Alla seconda dose, solo 2 (0,5%) soggetti immunocompromessi hanno riportato ADR gravi, mentre alla dose di richiamo, le ADR gravi sono state riportate solo da 2 (0,2%) vaccinati appartenente alla coorte dei controlli abbinati.

Infine, sia il primo ciclo vaccinale sia dopo la dose *booster*, i partecipanti hanno mostrato un TTO mediano entro un giorno. In particolare, il TTO mediano delle ADR segnalate durante il primo ciclo vaccinale è stato pari a 20,9 ore per i vaccinati immunocompromessi e 17,9 ore per i controlli abbinati, rispettivamente. Per la dose *booster*, il TTO mediano è risultato inferiore per i vaccinati immunocompromessi rispetto ai controlli abbinati (13,7 ore vs. 15,4 ore; $p < 0,001$) (**Figura 11**). Inoltre, è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel TTR mediano tra i

vaccinati immunocompromessi e i controlli abbinati (primo ciclo vaccinale: 40,9 ore vs. 37,7 ore, $p < 0,001$; dose *booster*: 40,8 ore vs. 38,4 ore, $p < 0,001$).

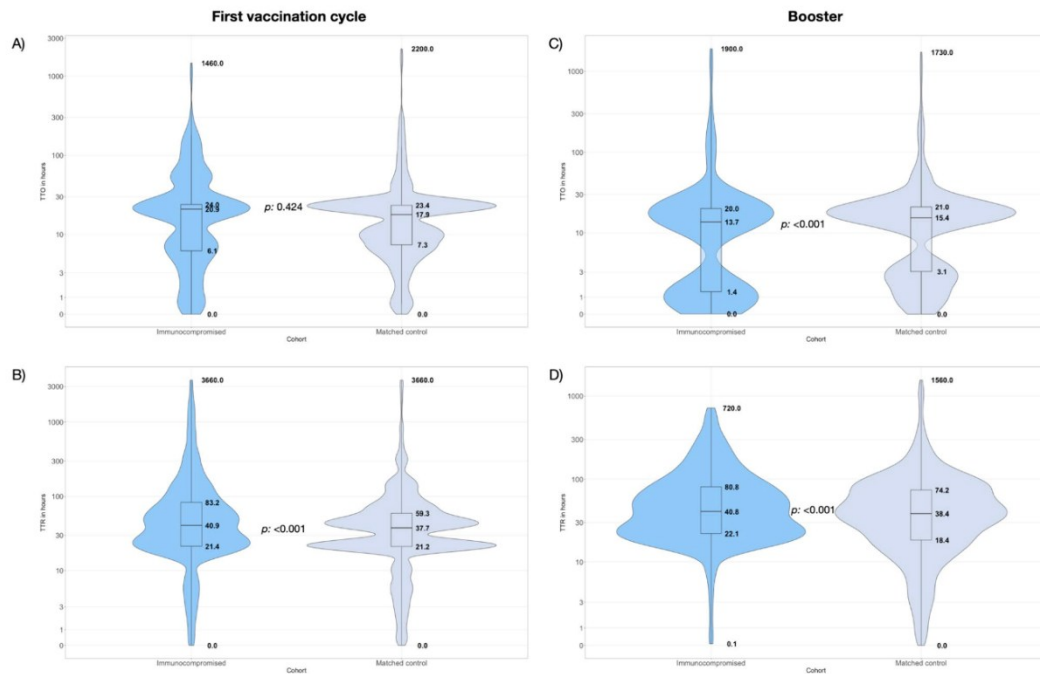


Figura 11. Combinazione di *violin plot* e *boxplot* del TTD (in ore) e del TTR (in ore) delle ADR riportate per il primo ciclo di vaccinazione e la dose *booster*, in persone immunocompromesse e in un gruppo di controllo abbinato.

Capitolo 6

Profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 nei vaccinati con storia di allergia

L'analisi riguarda i soggetti che, al momento della vaccinazione contro il COVID-19, avevano riferito una storia di allergia. Per questa coorte sono state descritte le caratteristiche anamnestiche disponibili, includendo il tipo di allergia, precedenti reazioni allergiche a vaccini, episodi allergici gravi con necessità di intervento d'emergenza e l'eventuale utilizzo di pre-medicazione.

Sono stati inclusi esclusivamente i partecipanti che hanno completato il questionario di base e almeno il primo questionario di *follow-up*, e i risultati comprendono il confronto con il gruppo di controllo abbinato, definito secondo i criteri descritti nei capitoli precedenti.

6.1. Risultati principali

Dei vaccinati registrati, solo quelli che hanno compilato il questionario di base e almeno il FU-Q1 sono stati inclusi nelle analisi. Tra quelli inclusi al primo ciclo di vaccinazione (N = 17.353, 80,8%), il 20% ha riportato una storia di allergia, mentre l'80% apparteneva al gruppo di controllo. Per quanto riguarda i vaccinati inclusi alla dose *booster* (N = 4122, 19,2%), 825 vaccinati con una storia di allergia sono stati abbinati a 3297 vaccinati senza storia di allergia. In media, il 57% e il 47% dei vaccinati hanno completato tutti i questionari di *follow-up* rispettivamente per il primo ciclo di vaccinazione e per la dose *booster* (**Figura 12**).

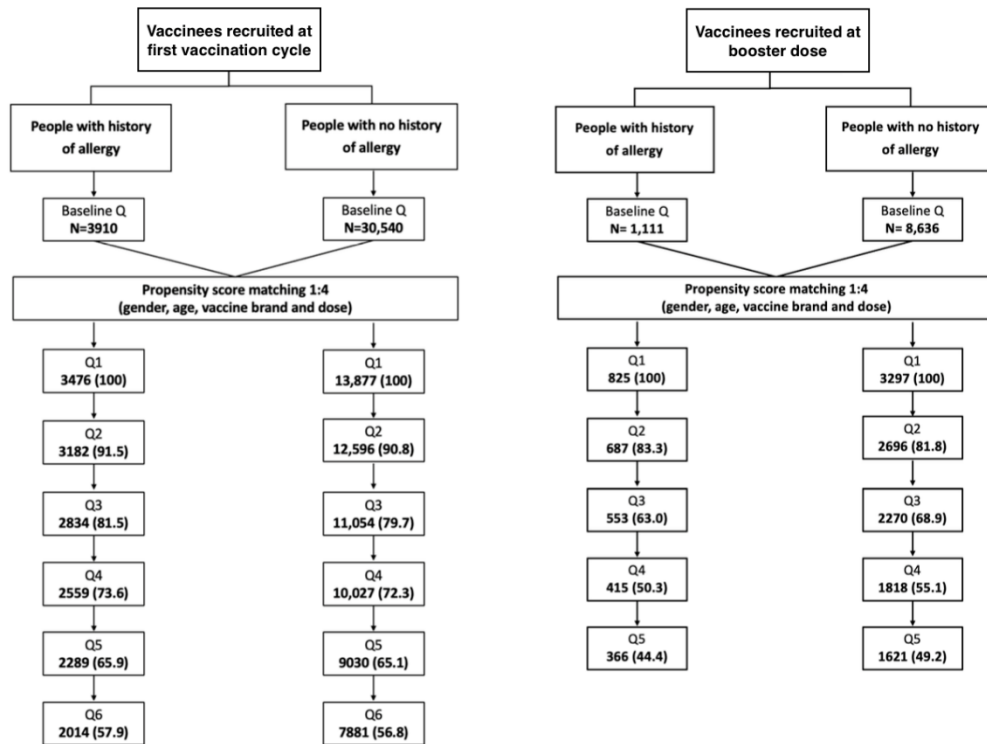


Figura 12. Flowchart dei vaccinati reclutati nello studio che hanno completato il questionario di base e i questionari di *follow-up*.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati inclusi sono riportate in **Tabella 6**. In generale, la fascia d'età mediana era compresa tra 34 e 59 anni e oltre il 70% dei vaccinati inclusi erano donne. Durante il primo ciclo di vaccinazione, i vaccini COVID-19 più frequentemente riportati sono stati Comirnaty® (43%) e Vaxzevria® (32%), seguiti da Spikevax® (15%) e Jcovden® (10%). Per quanto riguarda la dose *booster*, i vaccini più frequentemente riportati sono stati Comirnaty® (52%) e Spikevax® (48%) (**Tabella 7**).

Tabella 6. Caratteristiche demografiche e cliniche dei vaccinati reclutati durante il primo ciclo di vaccinazione e la dose *booster*, che hanno completato almeno un questionario di *follow-up*.

	First vaccination cycle ^a			Booster dose ^b		
	People with a history of allergy N= 3,476*	Matched controls N= 13,877**	<i>p</i> value	People with a history of allergy N= 825	Matched controls N= 3,297	<i>p</i> value
Gender, n (%)						
female	2,564 (73.8)	10,231 (73.7)	Matching factor	596 (72.2)	2,381 (72.2)	Matching factor
male	912 (26.2)	3,646 (26.3)		229 (27.8)	916 (27.8)	
Median, years (IQR)	48 (34-50)	48 (34-59)		45 (34-54)	45 (34-54)	
Age categories, years n (%)						
5-11	34 (1.0)	143 (1)		1 (0.1)	5 (0.2)	
12-17	65 (1.9)	241 (1.7)	Matching factor	8 (0.9)	33 (1.0)	Matching factor
18-29	491 (14.1)	1,964 (14.2)		120 (14.5)	483 (14.6)	
30-49	1,256 (36.1)	4,994 (36.0)		389 (47.2)	1,554 (47.1)	
50-69	1,094 (31.5)	4,394 (31.7)		290 (35.2)	1,151 (34.9)	
≥70	535 (15.4)	2,139 (15.4)		17 (2.1)	71 (2.2)	
Premedication use, n (%)						
To prevent vaccine-related allergy (i.e., corticosteroids and antihistamines)	87 (2.5)	-		59 (7.2)	-	
Painkillers/fever reducing drug	622 (17.9)	2,138 (15.4)	<0.001	219 (26.5)	827 (25.1)	0.396
Medical history (MedDRA PT), n (%)						
Allergy	3,476 (100)	-		825 (100)	-	
Hay fever	2,276 (65.5)	-		391 (47.4)	-	
Allergy to medication	934 (26.9)	-		377 (45.7)	-	
Dust mite allergy	1,423 (40.9)	-		316 (38.3)	-	
Allergy to animals	1,117 (32.1)	-		202 (24.4)	-	
Food allergy	775 (22.3)	-		185 (22.4)	-	
Hypersensitivity	114 (3.3)	-		141 (17.1)	-	
Allergy to insect bites	370 (10.6)	-		92 (11.1)	-	
Other	293 (8.4)	-		85 (10.3)	-	
Cardiovascular disorder	219 (6.3)	714 (5.1)	0.007	28 (3.4)	55 (1.7)	0.003

Diabetes Mellitus	103 (3.0)	410 (3)	1	12 (1.4)	55 (1.7)	0.759
Hypertension	443 (12.7)	1,488 (10.7)	<0.001	83 (10.1)	227 (6.9)	0.003
Immunosuppression	100 (2.9)	235 (1.7)	<0.001	33 (4.0)	73 (2.2)	0.006
Liver disorder	16 (0.5)	29 (0.2)	0.015	6 (0.7)	9 (0.3)	0.095
Lung disorder	692 (19.9)	807 (5.8)	<0.001	159 (19.2)	119 (3.6)	<0.001
Mental disorder	261 (7.5)	555 (4)	<0.001	43 (5.2)	118 (3.6)	0.034
Malignant tumour	33 (0.9)	117 (0.8)	0.615	7 (0.8)	24 (0.7)	0.657
Nervous system disorder	47 (1.4)	161 (1.2)	0.399	10 (1.2)	20 (0.6)	0.104
Renal disorder	41 (1.2)	98 (0.7)	0.007	2 (0.2)	15 (0.5)	0.551
Vaccine manufacturer, n (%)						
Comirnaty	1,494 (43.0)	5,976 (43.1)	Matching factor	428 (51.9)	1,712 (51.9)	Matching factor
Jcovden	344 (9.9)	1,376 (9.9)		-	-	
Novavax	1 (<0.1)	1 (<0.1)		1 (0.1)	1 (<0.1)	
Spikevax	538 (15.5)	2,139 (15.4)		391 (47.4)	1,564 (47.4)	
Vaxzevria	1,089 (31.3)	4,356 (31.4)		3 (0.4)	12 (0.4)	
Unknown	10 (0.3)	29 (0.2)		2 (0.2)	8 (0.2)	

*1 vaccinato di età compresa tra 0 e 5 anni; **2 vaccinati di età compresa tra 0 e 5 anni; ^a i vaccinati che hanno riportato di aver ricevuto il vaccino Novavax® o un vaccino COVID-19 con brand non identificato sono stati esclusi dall'analisi a causa delle dimensioni limitate del campione;

^b i vaccinati che hanno riportato di aver ricevuto Vaxzevria®, Novavax® o un vaccino COVID-19 con brand non identificato sono stati esclusi dall'analisi a causa delle dimensioni limitate del campione.

Tabella 7. Numero di vaccinati che hanno compilato almeno il FU-Q1, stratificato per dose e brand di vaccino COVID-19.

Dose, n (%)	Comirnaty		Jcoven		Spikevax		Vaxzevria		Total	
	People with a history of allergy	Matched control	People with a history of allergy	Matched control	People with a history of allergy	Matched control	People with a history of allergy	Matched control	People with a history of allergy	Matched control
I	1,494 (43.1)	5,976 (43.2)	344 (9.9)	1,376 (9.9)	538 (15.5)	2,139 (15.4)	1,089 (31.4)	4,356 (31.5)	3,465 (100)	13,847 (100)
II	1,146 (51.3)	4,584 (51.3)	-	-	405 (18.1)	1,614 (18.1)	685 (30.6)	2,740 (30.7)	2,236 (100)	8,938 (100)
Booster	428 (52.3)	1,712 (52.3)	-	-	391 (47.7)	1,564 (47.7)	-	-	819 (100)	3,276 (100)

Una frequenza più elevata di ADR è stata osservata dopo il primo ciclo di vaccinazione rispetto alla dose *booster* (variando dal 64 al 91% vs. il 56 al 79%), con una percentuale maggiore tra le donne rispetto agli uomini e tra i vaccinati con una storia di allergie rispetto ai controlli abbinati (**Figura 13A**). La proporzione di vaccinati che hanno segnalato almeno una ADR dopo la vaccinazione con Comirnaty® e Vaxzevria® durante il primo ciclo di vaccinazione è stata più alta rispetto agli altri vaccini COVID-19. Un tasso più elevato di ADR è stato osservato tra le donne allergiche vaccinate con la seconda dose o la dose *booster* di Comirnaty® rispetto alla prima dose (37% vs. 39% vs. 30%, rispettivamente); tra gli uomini allergici vaccinati, i tassi di ADR sono stati più alti dopo la seconda dose (49%) e più bassi dopo la dose *booster* (32%) rispetto alla prima dose (40%). Tra chi ha ricevuto Vaxzevria®, il tasso di ADR era più alto nelle donne rispetto agli uomini (37% vs. 12%). Per quanto riguarda la dose *booster*, sono stati osservati tassi leggermente più alti dopo Spikevax® rispetto a Comirnaty®. Lo stesso trend, con tassi leggermente inferiori, è stato osservato tra i controlli abbinati. La maggior parte delle ADR riportate era *solicited*, con una frequenza più alta di ADR sistemiche rispetto a quelle locali (**Figura 13 B e C**). Le ADR *solicited*, sia locali che sistemiche, erano principalmente correlate al dolore nel sito di iniezione, affaticamento, mal di testa, malessere generalizzato e mialgia. Le ADR locali (**Figura 13B**) sono state riportate più frequentemente dopo la prima dose di Comirnaty® e Vaxzevria® e più spesso dalle donne rispetto agli uomini, nonché dai vaccinati con una storia di allergie rispetto ai controlli abbinati. Lo stesso trend è stato osservato per la seconda dose e la dose *booster*, con tassi leggermente inferiori dopo le seconde dosi rispetto alle prime dosi. Per quanto riguarda le ADR sistemiche (**Figura 13C**), queste sono state segnalate più frequentemente dopo la prima dose di Comirnaty® e Vaxzevria®, con tassi più alti tra le donne rispetto agli uomini, sia nei vaccinati con una storia di allergie che nei controlli abbinati. Lo stesso trend è stato osservato dopo la seconda dose e la dose *booster*, con frequenze più alte dopo la seconda dose di Comirnaty® e Spikevax® rispetto alla prima dose. Lo stesso andamento è stato osservato per le ADR gravi (**Tabella 8**), che sono state riportate più frequentemente tra le donne rispetto agli uomini, sia nei vaccinati con una storia di allergie che nei controlli abbinati. Tuttavia, la frequenza delle ADR

gravi segnalate è stata molto bassa: lo 0,2% dei vaccinati allergici ha riportato almeno una ADR grave dopo la prima dose (rispetto allo 0,1% dei non allergici), 0,3% (rispetto allo 0,1%) dopo la seconda dose, 0,3% (rispetto allo 0,2%) dopo la dose *booster*.

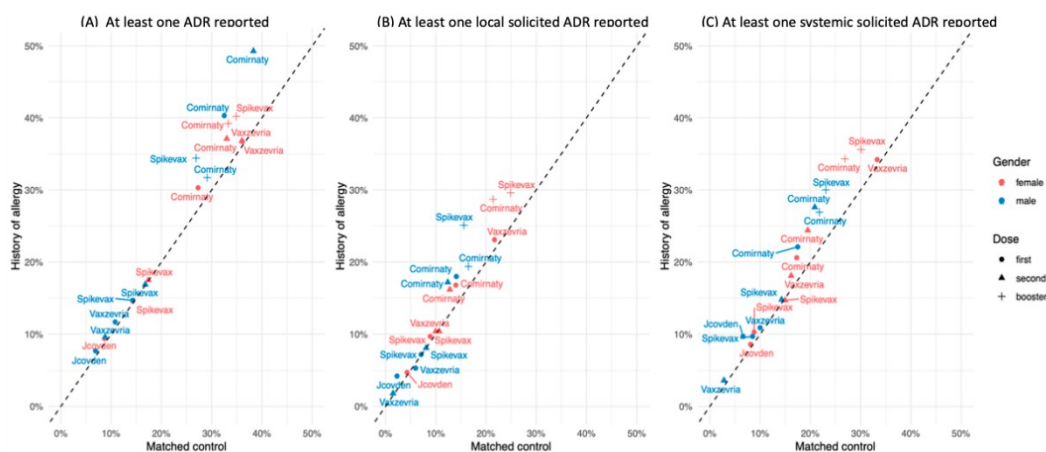


Figura 13. Frequenza di vaccinati di sesso femminile e maschile che hanno riportato almeno una ADR (A), almeno una ADR locale (B) e almeno una ADR sistemica (C) dopo aver ricevuto la prima, la seconda o la dose *booster* di diversi vaccini COVID-19, tra persone con una storia di allergie e controlli abbinati.

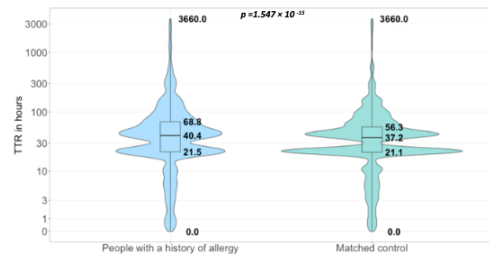
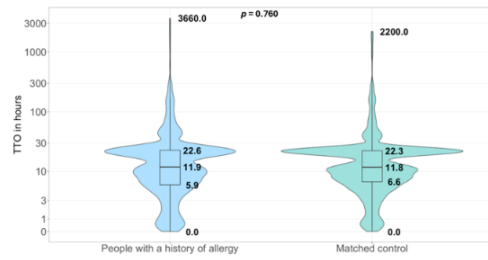
Tabella 8. Frequenza di vaccinati di sesso femminile e maschile che hanno riportato almeno una ADR grave dopo aver ricevuto la prima, la seconda o la dose *booster* di diversi vaccini COVID-19, tra persone con una storia di allergie e controlli abbinati.

	At Least One Serious ADR											
	First Dose				Second Dose				Booster Dose			
	People with a History of Allergy		Matched Control		People with a History of Allergy		Matched Control		People with a History of Allergy		Matched Control	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Number of participants, n (%)	2554 (100)	911 (100)	10,205 (100)	3642 (100)	1621 (100)	615 (100)	6478 (100)	2460 (100)	592 (100)	227 (100)	2368 (100)	908 (100)
COVID-19 vaccines												
Comirnaty, n (%)	1 (<0.1)	1 (0.1)	5 (<0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.3)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.1)	2 (0.2)
Jcovden, n (%)	1 (<0.1)	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Spikevax, n (%)	1 (<0.1)	0 (0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.1)	0 (0)	2 (<0.1)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	1 (<0.1)	0 (0)
Vaxzevria, n (%)	2 (0.1)	0 (0)	5 (<0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.1)	0 (0)	-	-	-	-
Total, n (%)	5 (0.2)	1 (0.1)	12 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.3)	9 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)	0 (0)	3 (0.1)	2 (0.2)

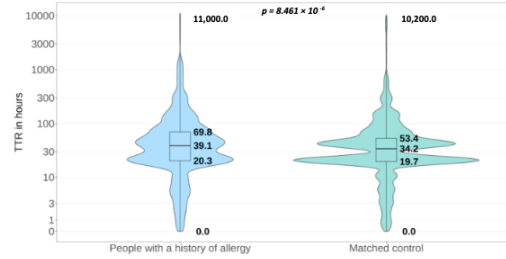
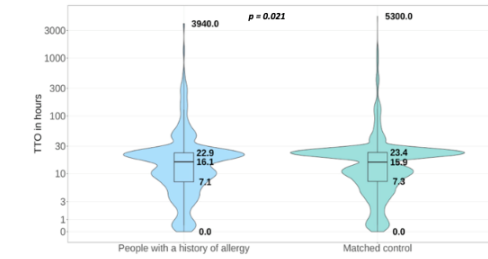
Infine, il TTO mediano e il TTR mediano delle ADR per le diverse dosi, tra i vaccinati che hanno riportato sia il TTO che il TTR per ogni ADR segnalata, sono mostrati nella **Figura 14**. Dopo la prima dose, il TTO mediano per tutte le ADR riportate era di 11,9 ore (IQR: 5,9–22,6) nei vaccinati con una storia di allergia e di 11,8 ore (IQR: 6,6–22,3) nei controlli abbinati, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = 0,760$). Per la seconda dose, è stato osservato un TTO leggermente più lungo, con differenze statisticamente significative tra i gruppi: 16,1 ore (IQR: 7,1–22,9) nei soggetti con storia di allergia e 15,9 ore (IQR: 7,3–23,4) nei controlli abbinati. Per la dose *booster*, il TTO era simile nei due gruppi: 15,1 ore (IQR: 3,9–21,0) per i soggetti con storia di allergia e 15,0 ore (IQR: 3,5–20,8) nei controlli, senza differenze significative ($p = 0,184$).

Per quanto riguarda il TTR mediano, dopo la prima dose era significativamente più alto nei soggetti con una storia di allergia rispetto ai controlli abbinati (40,4 ore IQR: 21,5–68,8 vs. 37,2 ore IQR: 21,5–56,3; $p = 1,547 \times 10^{-15}$). Dopo la seconda dose, il TTR era leggermente inferiore rispetto alla prima dose in entrambi i gruppi, ma significativamente più alto nei soggetti con una storia di allergia rispetto ai controlli (39,1 ore IQR: 20,3–69,8 vs. 34,2 ore; IQR: 19,7–53,4; $p = 8,461 \times 10^{-6}$). Per la dose *booster*, il TTR era significativamente più alto nei soggetti con una storia di allergia rispetto ai controlli (45,5 ore IQR: 21,5–84,7 vs. 38,9 ore IQR: 18,0–69,4; $p = 2,324 \times 10^{-16}$).

First dose



Second dose



Booster dose

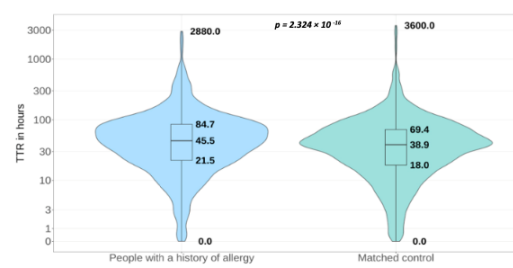
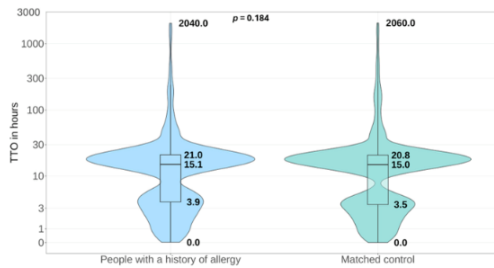


Figura 14. Combinazione di *violin plot* e *boxplot* del TTO (in ore) e del TTR (in ore) delle ADR riportate per il primo ciclo di vaccinazione e la dose *booster*, in persone con storia di allergia e in un gruppo di controllo abbinato.

Capitolo 7

Analisi dei dati italiani del progetto CVM

L'analisi riguarda i partecipanti italiani inclusi nel progetto CVM, con l'obiettivo di descrivere il profilo di sicurezza dei vaccini COVID-19 a livello nazionale.

I dati considerati derivano dai partecipanti che hanno completato il questionario di base e almeno il primo questionario di *follow-up*, includendo i vaccinati appartenenti a tutte le coorti di interesse, così come i vaccinati appartenenti alla popolazione generale.

7.1. Metodi

L'Italia ha partecipato al progetto CVM attraverso una vasta rete denominata "ilmiovaccinocovid19 *collaborating group*", coordinata dall'Università di Verona. La rete italiana ha coinvolto circa 30 partner in tutto il territorio, tra cui centri regionali di farmacovigilanza, centri accademici, società scientifiche nazionali, associazioni di pazienti, nonché ospedali e aziende sanitarie locali, coprendo complessivamente circa 100 centri di vaccinazione COVID-19 dedicati. La rete è stata creata con l'obiettivo di facilitare la diffusione dello studio e il reclutamento dei vaccinati, supportandoli nella registrazione online e nel completamento del questionario di base. Il materiale di disseminazione, tra cui volantini, manifesti, video animati e infografiche, è stato distribuito a livello nazionale attraverso canali come riviste cartacee, giornali online, pagine web delle società scientifiche, social network e desk informativi nei centri di vaccinazione.

È stato mostrato il tempo di reclutamento dei vaccinati durante il periodo dell'arruolamento in relazione al numero di dosi cumulative di vaccino COVID-19 somministrate (prima dose e dose di richiamo) in Italia durante lo stesso periodo. Il tempo di arruolamento dei vaccinati è stato definito come la data di completamento del questionario di base. I dati sulla somministrazione del vaccino COVID-19 in Italia sono stati ottenuti dal bollettino di sorveglianza fornito dal Dipartimento della

Protezione Civile (Protezione Civile, 2023). È stato riportato il numero di questionari completati, inclusi i questionari di base e di *follow-up*, per i vaccinati reclutati sia nel primo ciclo di vaccinazione che nella dose *booster* e appartenenti a diverse coorti. Tra i vaccinati che si sono registrati per lo studio, sono stati considerati solo quelli che hanno completato il questionario di base e almeno il FU-Q1. Per descrivere le caratteristiche di base dei vaccinati, stratificati per coorte, è stata applicata una statistica descrittiva. I bambini nella fascia di età 0-4 anni sono stati esclusi dalle analisi, poiché durante il periodo di studio i vaccini COVID-19 non erano stati ancora autorizzati nella suddetta fascia di età. Per valutare una eventuale *follow-up*, sono state confrontate le caratteristiche dei vaccinati che hanno completato solo il questionario di base con quelli che hanno completato il questionario di base e almeno il FU-Q1. Per determinare se ci fossero differenze statisticamente significative tra i due gruppi di vaccinati, le proporzioni sono state confrontate utilizzando il test chi-quadro (χ^2) o il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi solo i valori di $p < 0,05$. Inoltre, è stato calcolato il tasso di ADR come la proporzione di vaccinati che hanno riportato ADR dopo la dose 1, 2 o la dose *booster* rispetto al numero totale di vaccinati arruolati che hanno completato il questionario di base e almeno il FU-Q1 alla dose 1, 2 o dose *booster*. In particolare, è stato calcolato il tasso di qualsiasi ADR, sia complessivamente che specificamente per ADR *solicited/unsolicited* e gravi. Inoltre, è stata fornita una lista di tutte le ADR riportate per *system organ class* (SOC). I dati di questo studio di farmacovigilanza attiva sono stati confrontati con i dati provenienti dai sistemi di segnalazione spontanea, calcolando le distribuzioni delle segnalazioni di ADR (come percentuali del totale) per gravità, prodotto medicinale e SOC. Complessivamente, sono stati riportati anche i tassi di segnalazione utilizzando il numero di dosi somministrate come denominatore.

7.2. Risultati principali

Tra giugno 2021 e novembre 2022 in Italia sono state somministrate 22,384,663 prime dosi e 38,207,452 dosi *booster* di vaccini contro il COVID-19. Durante lo

stesso periodo, sono stati arruolati nello studio 1,229 e 2,707 vaccinati che hanno ricevuto rispettivamente la prima dose e la dose *booster* (**Figura 15**).

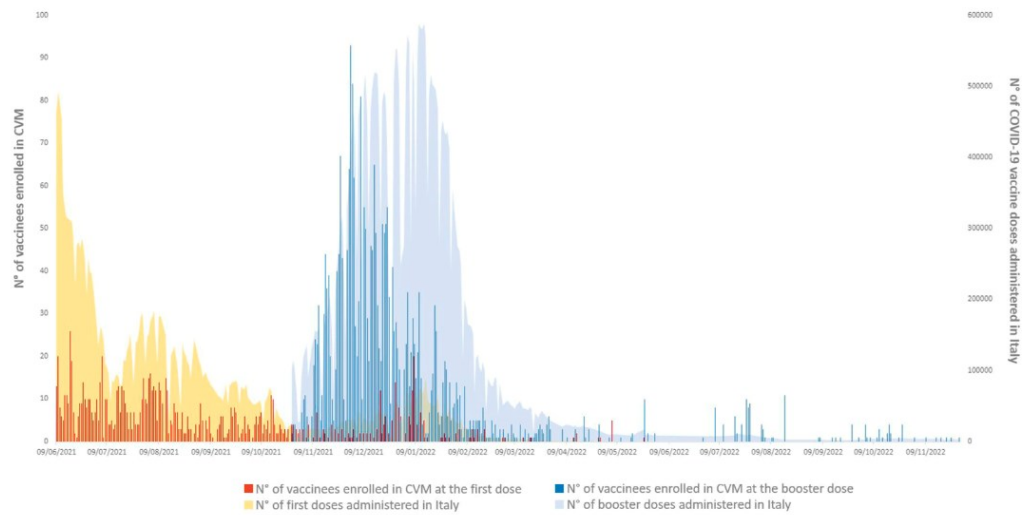


Figura 15. Numero cumulativo di vaccinati reclutati alla prima dose o alla dose *booster* vs. al numero totale di dosi somministrate cumulativamente in Italia durante il periodo di reclutamento dal 24 giugno 2021 al 24 novembre 2022.

Tra i vaccinati registrati, sono stati inclusi nelle analisi solo quelli che hanno completato il questionario di base e almeno il FU-Q1. Più del 70% dei vaccinati arruolati nelle diverse coorti sia alla prima dose che alla dose *booster* ha completato almeno il FU-Q1. È stato osservato un leggero calo percentuale (circa il 65%) per i vaccinati che non appartenevano a nessuna coorte (**Figura 16**).

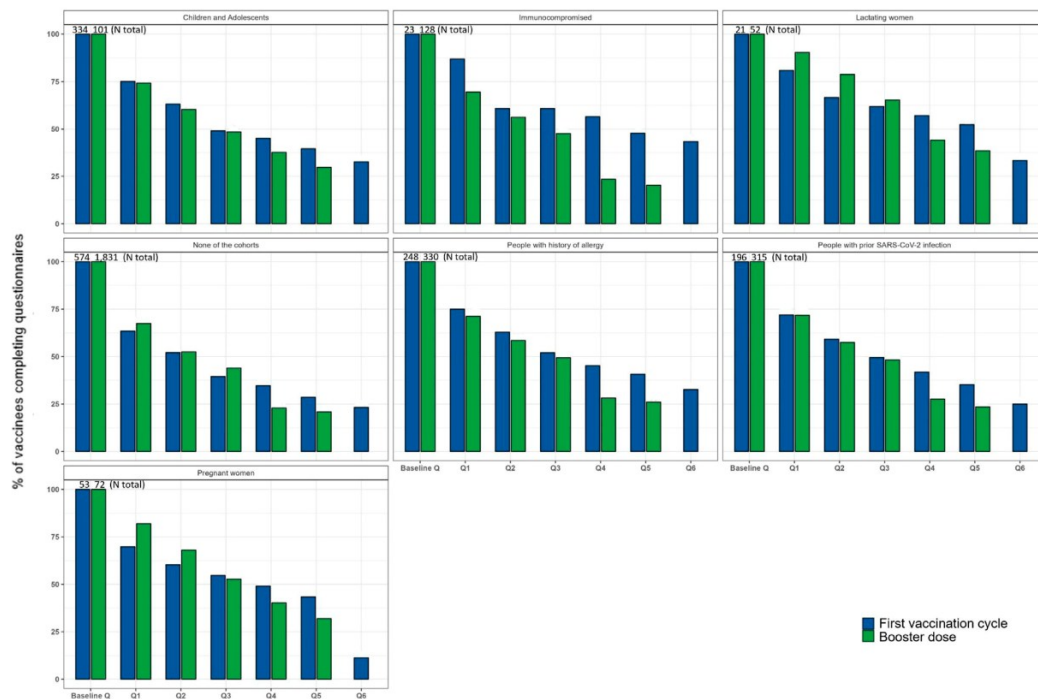


Figura 16. Frequenza dei vaccinati che hanno completato il questionario di base e i questionari di *follow-up* per coorte e dose.

Dei 892 vaccinati inclusi alla prima dose e dei 1,879 vaccinati inclusi alla dose *booster*, il 2,2% e il 4,7% erano immunocompromessi, il 20,9% e il 12,5% avevano una storia di allergia, il 15,8% e il 12,0% avevano avuto un'infezione pregressa da SARS-CoV-2, il 28,1% e il 4,0% erano bambini o adolescenti, il 4,1% e il 3,1% erano donne in gravidanza, l'1,9% e il 2,5% erano donne in allattamento, e il 42,2% e il 65,7% non appartenevano a nessuna delle precedenti coorti speciali (**Tabella 9**). In generale, i vaccinati di sesso femminile e i vaccinati appartenenti a una coorte speciale, in particolare bambini, adolescenti e adulti di età compresa tra 40 e 79 anni, erano più propensi a completare i questionari di *follow-up* (**Tabella 10**). Al contrario, una proporzione significativamente maggiore di vaccinati non appartenenti a nessuna coorte speciale ha completato solo il questionario di base.

Tabella 9. Caratteristiche dei vaccinati reclutati alla prima dose o alla dose *booster* che hanno completato il questionario di base e almeno uno dei questionari di *follow-up*.

	Immunocompromised		People with history of allergy		Prior SARS-CoV-2 infection		Children and adolescents		Pregnant women		Lactating women		None of the cohorts	
	1 st dose N= 20	Booster N= 89	1 st dose N= 186	Booster N= 235	1 st dose N= 141	Booster N= 226	1 st dose N= 251*	Booster N= 75*	1 st dose N= 37	Booster N= 59	1 st dose N= 17	Booster N= 47	1 st dose N= 364	Booster N= 1,235
Sex, n (%)														
Males	4 (20.0)	27 (30.3)	64 (34.4)	55 (23.4)	60 (42.6)	86 (38.1)	126 (50.2)	37 (49.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	156 (42.9)	540 (43.7)
Females	16 (80.0)	62 (69.7)	122 (65.6)	180 (76.6)	81 (57.4)	140 (61.9)	125 (49.8)	38 (50.7)	37 (100)	59 (100)	17 (100)	47 (100)	208 (57.1)	695 (56.3)
F/M ratio	4	2.3	1.9	3.3	1.4	1.6	1.0	1.0	-	-	-	-	1.3	1.3
Age category, n (%)														
5-11	1 (5.0)	0 (0.0)	17 (9.1)	1 (0.4)	25 (17.7)	3 (1.3)	134 (53.4)	40 (53.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12-17	3 (15.0)	1 (1.1)	25 (13.4)	4 (1.7)	12 (8.5)	7 (3.1)	115 (45.8)	34 (45.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18-29	4 (20.0)	8 (9.0)	41 (22.0)	39 (16.6)	24 (17.0)	47 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.6)	4 (6.8)	0 (0.0)	4 (8.5)	128 (35.2)	211 (17.1)
30-49	9 (45.0)	40 (44.9)	80 (43.0)	109 (46.4)	58 (41.1)	82 (36.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (78.4)	55 (93.2)	17 (100)	43 (91.5)	172 (47.3)	521 (42.2)
50-69	3 (15.0)	35 (39.3)	23 (12.4)	74 (31.5)	21 (14.9)	82 (36.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (16.1)	435 (35.2)
≥70	0 (0.0)	5 (5.6)	0 (0.0)	8 (3.4)	1 (0.7)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)	68 (5.5)
COVID-19 vaccination, n (%)														
Comirnaty	17 (85.0)	61 (68.5)	157 (84.4)	144 (61.3)	108 (76.6)	167 (73.9)	238 (94.8)	75 (100)	34 (91.9)	49 (83.1)	14 (82.4)	29 (61.7)	291 (79.9)	719 (58.2)
Jcoven	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.9)	2 (0.2)
Novavax	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.1)	2 (0.5)	3 (0.2)
Spikevax	2 (10.0)	28 (31.5)	26 (14.0)	88 (37.4)	29 (20.6)	58 (25.7)	13 (5.2)	0 (0.0)	3 (8.1)	10 (16.9)	2 (11.8)	17 (36.2)	58 (15.9)	500 (40.5)
Vaxzevria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	10 (0.8)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	1 (0.1)
Medical history, n (%)														
Allergy	8 (40.0)	17 (19.1)	186 (100)	235 (100)	29 (20.6)	36 (15.9)	42 (16.7)	5 (6.7)	4 (10.8)	4 (6.8)	3 (17.6)	8 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiovascular disease	3 (15.0)	8 (9)	5 (2.7)	10 (4.3)	6 (4.3)	10 (4.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.9)	47 (3.8)
Diabetes	1 (5.0)	4 (4.5)	1 (0.5)	5 (2.1)	1 (0.7)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	24 (1.9)
Hypertension	2 (10.0)	16 (18)	7 (3.8)	32 (13.6)	10 (7.1)	27 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	15 (4.1)	150 (12.1)
Immunosuppression	20 (100)	89 (100)	8 (4.3)	17 (7.2)	3 (2.1)	7 (3.1)	4 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kidney disease	2 (10.0)	2 (2.2)	6 (3.2)	1 (0.4)	3 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	8 (0.6)
Liver disease	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (0.4)
Lung disease	2 (10.0)	7 (7.9)	35 (18.8)	41 (17.4)	10 (7.1)	12 (5.3)	10 (4.0)	2 (2.7)	2 (5.4)	1 (1.7)	1 (5.9)	2 (4.3)	6 (1.6)	30 (2.4)
Malignant tumor	1 (5.0)	10 (11.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.7)
Neurological disorders	0 (0.0)	5 (5.6)	4 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.7)	5 (2.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (1.1)	13 (1.1)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (2.2)	4 (1.7)	3 (2.1)	6 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (100)	59 (100)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychological disorders	2 (10.0)	3 (3.4)	7 (3.8)	11 (4.7)	1 (0.7)	8 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.2)	23 (1.9)
Other diseases	6 (30.0)	56 (62.9)	27 (14.5)	59 (25.1)	12 (8.5)	27 (11.9)	21 (8.4)	4 (5.3)	0 (0.0)	8 (13.6)	1 (5.9)	9 (19.1)	52 (14.3)	106 (8.6)

Note: Un vaccinato può appartenere a diverse coorti o a nessuna delle coorti, e può segnalare più di una storia medica. Un rapporto F/M > 1 indica che il numero di partecipanti femminili è maggiore rispetto a quello dei partecipanti maschili. *I bambini nella fascia di età 0–4 anni (N = 2 alla prima dose; N = 1 alla dose *booster*) sono stati inclusi, sebbene siano stati arruolati prima dell'approvazione della vaccinazione per i bambini tra i 6 mesi e i 4 anni, ma non sono stati considerati per le analisi. È quindi probabile che questi soggetti abbiano riportato una data di nascita errata al momento di completare il questionario di base.

Tabella 10. Caratteristiche dei vaccinati arruolati alla prima dose o alla dose *booster*, che hanno compilato solo il questionario di base vs. i vaccinati che hanno compilato il questionario di base e almeno il FU-Q1.

	First vaccination cycle			Booster		
	Baseline N = 379	Baseline + Q1 N = 892*	p-value	Baseline N = 451	Baseline + Q1 N = 1,873*	p-value
Gender, n (%)						
Males	167 (44.1)	357 (40.0)	0.202	205 (45.5)	727 (38.8)	0.011
Females	212 (55.9)	535 (60.0)		246 (54.5)	1,146 (61.2)	
F/M ratio	1.3	1.5		1.2	1.6	
Age group (y.o.), n (%)						
5-11	21 (5.5)	134 (15.0)	<0.001	14 (3.1)	40 (2.1)	<0.001
12-17	52 (13.7)	115 (12.9)		6 (1.3)	34 (1.8)	
18-39	209 (55.1)	384 (43.0)		210 (46.6)	701 (37.4)	
40-59	81 (21.4)	221 (24.8)		143 (31.7)	791 (42.2)	
60-79	16 (4.2)	36 (4.0)		67 (14.9)	291 (15.5)	
≥80	-	-	-	11 (2.4)	15 (0.8)	
Special cohorts, n (%)						
Immunocompromised	3 (0.8)	20 (2.2)	0.105**	23 (5.1)	89 (4.8)	0.851
People with a history of allergy	58 (15.3)	186 (20.9)	0.026	45 (10)	235 (12.5)	0.154
Prior SARS-CoV-2 infection	53 (14.0)	141 (15.8)	0.458	48 (10.6)	226 (12.1)	0.447
Children and adolescents	73 (19.3)	251 (28.1)	0.001	20 (4.4)	75 (4)	0.778
Pregnant women	9 (2.4)	37 (4.1)	0.141	7 (1.6)	59 (3.2)	0.08
Lactating women	4 (1.1)	17 (1.9)	0.343**	2 (0.4)	47 (2.5)	0.003**
None of these special cohorts	210 (55.4)	364 (40.8)	<0.001	324 (71.8)	1,235 (65.9)	0.019
Vaccine brand, n (%)						
Comirnaty	325 (85.8)	747 (83.7)	0.414	288 (63.9)	1,175 (62.7)	0.697
Jcoven	1 (0.3)	8 (0.9)	0.294**	1 (0.2)	2 (0.1)	0.477**
Novavax	0 (0.0)	5 (0.6)	0.33**	1 (0.2)	4 (0.2)	1**
Spikevax	49 (12.9)	123 (13.8)	0.748	155 (34.4)	678 (36.2)	0.501
Vaxzevria	0 (0.0)	3 (0.3)	0.559**	4 (0.9)	12 (0.6)	0.531**
Unknown	4 (1.1)	6 (0.7)	0.496**	2 (0.4)	2 (0.1)	0.172**
Medical history, n (%)						
No	244 (64.4)	537 (60.2)	0.181	292 (64.7)	1,129 (60.3)	0.090
Yes	135 (35.6)	355 (39.8)		159 (35.3)	744 (39.7)	
Allergy	58 (15.3)	186 (20.9)	0.026	45 (10)	235 (12.5)	0.154
Cardiovascular disease	9 (2.4)	19 (2.1)	0.835	17 (3.8)	70 (3.7)	1
Diabetes	4 (1.1)	7 (0.8)	0.742**	20 (4.4)	36 (1.9)	0.003
Hypertension	15 (4.0)	31 (3.5)	0.743	47 (10.4)	219 (11.7)	0.51
Immunosuppression	3 (0.8)	20 (2.2)	0.105**	23 (5.1)	89 (4.8)	0.851
Kidney disease	4 (1.1)	14 (1.6)	0.609**	8 (1.8)	11 (0.6)	0.019
Liver disease	4 (1.1)	5 (0.6)	0.464**	3 (0.7)	7 (0.4)	0.419**
Lung disease	21 (5.5)	47 (5.6)	0.892	20 (4.4)	80 (4.3)	0.981
Malignant tumor	4 (1.1)	3 (0.3)	0.206**	8 (1.8)	21 (1.1)	0.244
Neurological disorders	8 (2.1)	11 (1.2)	0.311	3 (0.7)	21 (1.1)	0.603**
Pregnancy	9 (2.4)	37 (4.1)	0.141	20 (4.4)	59 (3.2)	0.228
Psychological disorders	9 (2.4)	16 (1.8)	0.511	8 (1.8)	42 (2.2)	0.717
Other diseases	43 (11.3)	102 (11.4)	1	7 (1.6)	240 (12.8)	<0.001

*I bambini nella fascia di età 0-4 anni (N = 2 alla prima dose; N = 1 alla dose *booster*) sono stati inclusi, sebbene siano stati arruolati prima dell'approvazione della vaccinazione per i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 4 anni, ma non sono stati considerati per le analisi. È quindi probabile che questi soggetti abbiano riportato una data di nascita errata al momento di compilare il questionario iniziale. **Test esatto di Fisher.

Poiché la maggior parte dei partecipanti ha ricevuto il vaccino Comirnaty® (69,4%) e, in misura minore, Spikevax® (28,9%), solo questi vaccini sono stati considerati per l'analisi dei tassi di ADR. La percentuale di vaccinati che ha riportato almeno un ADR dopo la prima, seconda o dose *booster* del vaccino Comirnaty® è stata superiore al 50% nelle diverse coorti (da 51% a 83%) (**Figura 17A**). Tuttavia, sono state osservate percentuali leggermente inferiori nei bambini e adolescenti tra le diverse dosi (44%-51%), così come nelle persone con pregressa infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose (43%). In generale, i tassi di ADR sono stati più alti dopo la seconda dose rispetto alla prima. Percentuali più elevate di qualsiasi ADR, che vanno dal 50% al 100%, sono state osservate dopo ogni dose del vaccino Spikevax® per tutte le coorti. Queste alte percentuali includevano principalmente ADR locali e sistemiche (**Figura 17B**), con un tasso più alto di ADR sistemiche dopo il vaccino Spikevax® rispetto al vaccino Comirnaty®. Un trend simile è stato riportato per le ADR *unsolicited*. In generale, la frequenza delle ADR *unsolicited* è stata più alta dopo la seconda dose rispetto alla prima, sia per Comirnaty® che per Spikevax® e in tutte le coorti. Linfadenopatia, parestesia, diarrea e vertigini sono state le ADR *unsolicited* più frequentemente riportate; sono state riportate percentuali leggermente inferiori dopo la dose *booster*.

Il tasso di ADR gravi è stato basso dopo la prima dose (N = 1; 0,1%), la seconda dose (N = 3; 0,6%) e la dose *booster* (N = 6; 0,5%) di Comirnaty®; tassi più alti sono stati osservati dopo Spikevax® (N = 2, 1,6%; N = 2, 2,6%; N = 6, 0,9%) (**Figura 17A**). In generale, la maggior parte delle ADR gravi erano legate alla febbre.

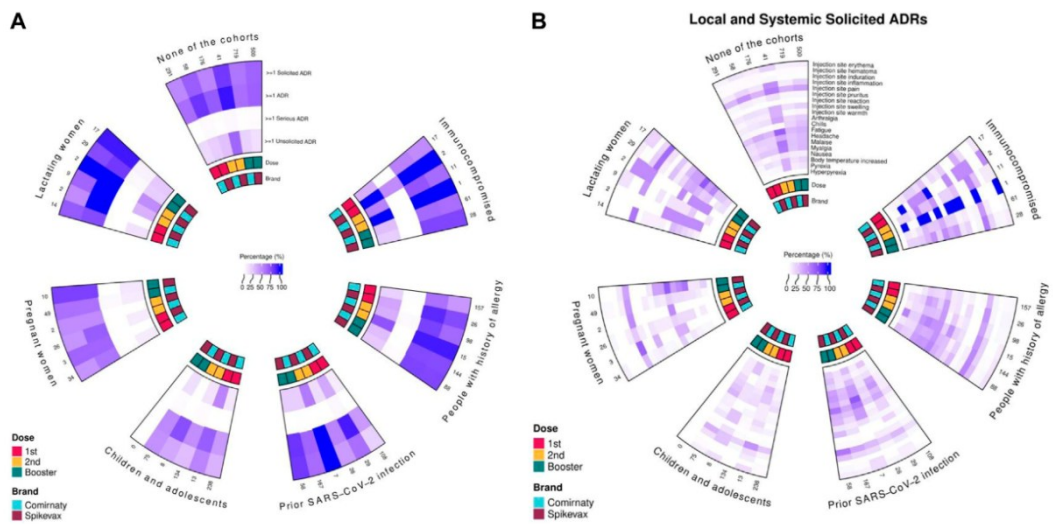


Figura 17. Sospette ADR riportate dai vaccinati dopo aver ricevuto la prima, seconda o dose *booster* dei vaccini Comirnaty® e Spikevax®, per coorte. (A) Percentuali di vaccinati con almeno una qualsiasi ADR, una ADR *solicited*, una ADR grave e una ADR *unsolicited*; (B) ADR locali e sistemiche.

Considerando tutte le ADR riportate sia dopo il primo ciclo di vaccinazione che la dose *booster*, i SOC più frequentemente riportati (**Figura 18**) sono stati: 1) Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione, 2) Disturbi muscoloscheletrici e dei tessuti connettivi, 3) Disturbi del sistema nervoso, 4) Indagini, 5) Disturbi gastrointestinali, 6) Disturbi del sistema ematologico e linfatico, 7) Disturbi respiratori, toracici e mediastinici, e 8) Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei.

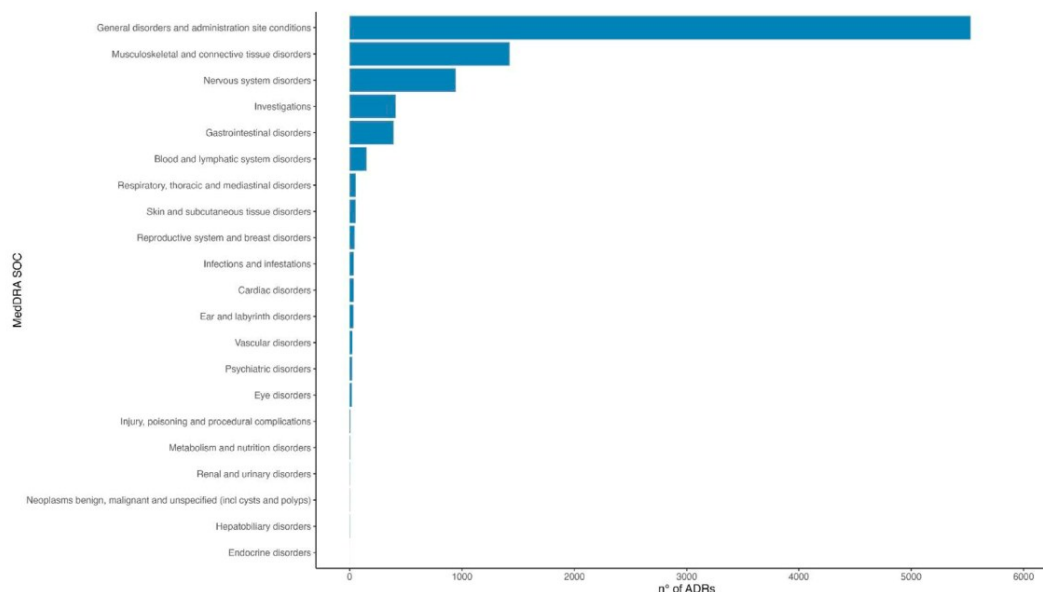


Figura 18. Distribuzione di tutte le ADR riportate dopo il primo ciclo di vaccinazione o una dose *booster* dei vaccini Comirnaty® e Spikevax® secondo la SOC.

La farmacovigilanza passiva in Italia ha registrato 49,237 segnalazioni nei primi 3 mesi della campagna di immunizzazione (510 segnalazioni ogni 100,000 dosi), 76,206 segnalazioni dopo 6 mesi (154 segnalazioni ogni 100,000 dosi somministrate) e 139,622 segnalazioni dopo 2 anni dalla campagna di immunizzazione (99 segnalazioni ogni 100,000 dosi somministrate) per tutti i vaccini COVID-19. La percentuale di segnalazioni con almeno una reazione grave è stata del 7%, 11% e 18%, con un tasso di segnalazione di 36, 18 e 18 segnalazioni di ADR gravi per 100,000 dosi somministrate (dallo 0,0018% allo 0,0036%), rispettivamente. Per Comirnaty®, le segnalazioni di ADR gravi hanno rappresentato il 6%, 9% e 16% del totale delle segnalazioni nei primi 3 mesi, 6 mesi e 2 anni della campagna di immunizzazione, con tassi di segnalazione di 33, 14 e 16 segnalazioni di ADR gravi per 100,000 dosi somministrate (dallo 0,0014% allo 0,0033%), rispettivamente. Per Spikevax®, le segnalazioni di ADR gravi hanno rappresentato il 9%, 16% e 22% del totale delle segnalazioni nei primi 3 mesi, 6 mesi e 2 anni della campagna di immunizzazione, con tassi di segnalazione di 22, 14 e 14 segnalazioni di ADR gravi per 100,000 dosi somministrate (dallo 0,00001% allo 0,0002%), rispettivamente. I SOC più frequentemente segnalati per tutti i vaccini nelle segnalazioni a 2 anni sono

stati: 1) Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione, 2) Disturbi del sistema nervoso, 3) Disturbi muscoloscheletrici e dei tessuti connettivi, 4) Disturbi gastrointestinali, 5) Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei, 6) Disturbi del sistema ematologico e linfatico, 7) Disturbi respiratori, toracici e mediastinici, e 8) Disturbi cardiaci.

Capitolo 8**Discussione**

Gli studi clinici condotti prima dell'approvazione dei vaccini rivestono un ruolo fondamentale nella raccolta di informazioni sugli eventi avversi post-vaccinazione. Lo sviluppo dei vaccini contro il COVID-19 ha seguito un modello accelerato, tipico delle situazioni pandemiche, caratterizzato da fasi sovrapposte, tempi di sviluppo ridotti e una valutazione più rapida da parte delle agenzie regolatorie, pur rispettando i requisiti di efficacia e sicurezza. Tuttavia, alcune categorie di individui sono state inizialmente escluse dai trial registrativi randomizzati. Con la distribuzione dei vaccini a una popolazione più ampia ed eterogenea, è stato possibile esaminare il profilo di sicurezza in un contesto reale. L'impiego degli esiti riferiti dai pazienti ha consentito di raccogliere informazioni su eventi avversi che difficilmente sarebbero stati documentati nelle cartelle cliniche (Banerjee et al., 2013). Ciò risulta particolarmente utile per soggetti che manifestano reazioni avverse di lieve entità e non ricorrono al medico, contribuendo così in misura minore ai sistemi di segnalazione spontanea (Palleria et al., 2013), oltre che per coorti speciali escluse dagli RCT.

A livello internazionale, la valutazione della sicurezza dei vaccini si basa su una combinazione di sistemi di farmacovigilanza passiva e attiva. I sistemi di segnalazione spontanea, come EudraVigilance in Europa e il *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) negli Stati Uniti, rappresentano strumenti fondamentali per l'identificazione precoce di potenziali segnali di sicurezza su larga scala. Tuttavia, tali sistemi sono soggetti a limitazioni ben note, tra cui l'under-reporting, la variabilità nella qualità delle segnalazioni e l'assenza di un denominatore affidabile, che impedisce la stima accurata dell'incidenza degli eventi avversi.

Per superare questi limiti, negli ultimi anni sono stati sviluppati sistemi di sorveglianza attiva, basati sull'utilizzo di database sanitari elettronici e su approcci di monitoraggio prospettico. Negli Stati Uniti, iniziative come il *Sentinel System* hanno consentito il monitoraggio attivo della sicurezza dei vaccini in popolazioni

ampie e diversificate, permettendo analisi quasi in tempo reale e una migliore quantificazione del rischio (Gee et al., 2024). Analogamente, in Europa sono stati implementati diversi progetti di vaccinovigilanza attiva a livello nazionale e sovranazionale, che integrano dati provenienti da differenti fonti e contesti assistenziali (Roque-Pereira et al., 2025; Wong et al., 2025).

In questo contesto, il progetto CVM si inserisce come un'iniziativa innovativa di monitoraggio attivo in più Paesi europei, che combina l'uso di *patient-reported outcomes* con un'infrastruttura basata su *common data model*, consentendo una valutazione comparativa della sicurezza dei vaccini COVID-19 in diverse coorti, incluse popolazioni spesso sottorappresentate negli studi clinici randomizzati.

Nel complesso, i risultati hanno confermato un profilo di sicurezza favorevole dei vaccini COVID-19, con frequenze estremamente basse di reazioni avverse gravi in tutte le coorti analizzate. Le ADR più comuni, sia locali che sistemiche, includevano dolore nel sito d'iniezione, affaticamento, cefalea, malessere e mialgia, in linea con quanto osservato negli RCT e nella letteratura esistente. La maggior parte degli eventi riportati era di entità lieve e a risoluzione spontanea. È stata osservata una maggiore frequenza di ADR durante il primo ciclo vaccinale rispetto alla dose *booster*; inoltre, individui con storia di infezione da SARS-CoV-2 o allergie mostravano tassi leggermente più elevati di ADR rispetto ai controlli abbinati. Anche nei soggetti immunocompromessi i vaccini sono risultati ben tollerati, con un lieve incremento delle ADR di lieve entità.

Come già descritto in letteratura, il nostro studio ha mostrato che, indipendentemente dal brand vaccinale, la frequenza di ADR nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 risultava più elevata dopo la prima dose rispetto alla seconda (Vizcarra et al., 2021; Raw et al., 2022). Studi longitudinali, come quello condotto da Debes et al. (2021) sul personale sanitario del *Johns Hopkins Health System*, hanno evidenziato un rischio maggiore di sintomi clinicamente significativi dopo la prima dose di Spikevax® o Comirnaty® nei soggetti con infezione pregressa. Tali osservazioni si spiegano con la più intensa risposta immunitaria indotta dalla vaccinazione in individui già esposti al virus, che sviluppano titoli anticorpali più elevati rispetto ai soggetti naïve (Goel et al., 2021; Saadat et al., 2021; Ciccone et al.,

2021). In particolare, l'assenza di un ulteriore incremento anticorpale dopo la seconda dose in questi soggetti giustifica la minore frequenza di ADR riportate (Krammer et al., 2021).

Altri studi hanno confermato differenze tra i vaccini. In uno studio prospettico nel Regno Unito, Menni et al. (2021) hanno osservato una maggiore reattogenicità dopo la prima dose di Vaxzevria®, mentre Bettinger et al. (2022) hanno riportato una reattogenicità più elevata per Spikevax® rispetto a Comirnaty® e Vaxzevria®, in particolare dopo la seconda dose e il *booster*. Queste evidenze sono coerenti con i nostri risultati, secondo cui la maggiore severità della sintomatologia post-vaccinale correla positivamente con una risposta immunitaria più intensa, suggerita da titoli anticorpali più alti. Come atteso, la maggior parte delle ADR è stata segnalata da donne e soggetti più giovani. Differenze immunologiche, ormonali e genetiche tra i sessi sono ampiamente documentate (Fathi et al., 2021), così come la tendenza dei titoli anticorpali a diminuire con l'età (Abu Jabal et al., 2021).

Tra gli immunocompromessi, la frequenza di ADR è risultata più elevata dopo la somministrazione di Vaxzevria® o Janssen®, confermando quanto già riportato in studi su pazienti HIV-positivi (Bieńkowski et al., 2023). Anche in questa coorte, le donne hanno mostrato tassi più alti di ADR rispetto agli uomini, come riportato in numerosi studi (Duijster et al., 2023; Green et al., 2022). Analogamente, tra le donne con storia di allergie, la frequenza di ADR è risultata più elevata, in accordo con quanto osservato in letteratura (Shavit et al., 2021; Macy et al., 2022).

La minore frequenza di ADR riportate dopo la dose *booster* potrebbe dipendere dal numero ridotto di questionari di *follow-up* previsti per questa fase o dalla consapevolezza acquisita durante il primo ciclo vaccinale, che può aver ridotto la propensione alla segnalazione. Inoltre, la diversa distribuzione dei vaccini, con l'esclusione di Vaxzevria® dal *booster*, potrebbe aver contribuito a una frequenza complessiva inferiore di ADR.

In Italia, lo studio ha confermato il profilo di sicurezza dei vaccini mRNA. Le ADR *solicited* più comuni erano rappresentate da dolore nel sito di iniezione e da reazioni sistemiche come affaticamento, malessere e mialgia, coerenti con gli RCT (Baden et al., 2021; Polack et al., 2020). Spikevax® è risultato associato a una maggiore

frequenza di ADR sistemiche rispetto a Comirnaty®, in particolare dopo la seconda dose e la dose *booster*. Le ADR sono state riportate più frequentemente da donne e soggetti di età inferiore ai 60 anni. Nei bambini e adolescenti, la frequenza delle ADR è risultata inferiore rispetto agli adulti (<50%), coerentemente con studi precedenti (Ahmadizar et al., 2023). Tuttavia, nei dati italiani i soggetti con infezione pregressa da SARS-CoV-2 hanno riportato percentuali di ADR *solicited* inferiori a quelle descritte in altri contesti (Menni et al., 2021). Il confronto tra sorveglianza attiva e passiva ha mostrato, come previsto, tassi inferiori di segnalazione nella sorveglianza spontanea, per effetto dell'*under-reporting*. La percentuale di ADR gravi è risultata più alta nella sorveglianza attiva, pur mantenendosi su valori complessivamente bassi. La sorveglianza attiva si è inoltre dimostrata più sensibile nell'identificare eventi relativi al SOC "indagini", difficilmente rilevabili nella sorveglianza passiva.

Tra i principali punti di forza del progetto si evidenziano l'inclusione di dati individuali provenienti da undici Paesi europei, l'adozione di un CDM e l'impiego di strumenti digitali dedicati alla raccolta dei dati, che hanno consentito analisi armonizzate e confrontabili tra diversi contesti. In particolare, l'utilizzo di un approccio di *cohort event monitoring* basato su *patient-reported outcomes* rappresenta un elemento distintivo rispetto ai tradizionali sistemi di farmacovigilanza. A differenza della segnalazione spontanea, che è soggetta a *under-reporting* e manca di un denominatore affidabile, il presente studio ha permesso la stima della frequenza delle reazioni avverse e una raccolta più sistematica anche degli eventi di lieve entità. Inoltre, rispetto agli studi basati su banche dati amministrative, che si fondano prevalentemente su dati sanitari routinari e possono non catturare eventi non medicalizzati, l'approccio utilizzato ha consentito di rilevare sintomi riferiti direttamente dai pazienti, ampliando la capacità di identificare il profilo completo di reattogenicità dei vaccini.

Tuttavia, lo studio presenta alcuni limiti metodologici tipici dei *cohort event monitoring studies*. In primo luogo, la partecipazione volontaria e i fenomeni di autoselezione dei partecipanti, insieme alla mancata risposta ai questionari di *follow-up*, possono introdurre *bias* di selezione, con una possibile sovra- o sottorappresentazione di specifici gruppi di popolazione (Layton et al., 2015). Tale *bias* può determinare sia una sottostima che una sovrastima della frequenza delle

reazioni avverse, a seconda della direzione della selezione dei partecipanti. Analogamente, la raccolta di dati auto-riferiti può essere soggetta a *bias* di *reporting* e a variabilità nella percezione e classificazione degli eventi avversi.

Rispetto ai sistemi di segnalazione spontanea, che possono intercettare eventi rari e inattesi su scala molto ampia, il presente studio potrebbe avere una minore capacità di rilevare segnali molto rari. Ulteriori criticità includono la perdita al *follow-up*, la diversa tempistica di avvio nei vari Paesi e le possibili difficoltà tecnologiche per alcune fasce di popolazione, in particolare gli anziani, che possono influenzare la completezza dei dati raccolti.

Infine, lo studio non è disegnato per stabilire relazioni causali tra vaccinazione e insorgenza degli eventi avversi, in particolare per le reazioni non *solicited* e per gli eventi a più lungo termine, e i risultati devono pertanto essere interpretati in un'ottica descrittiva di farmacovigilanza attiva.

A livello regolatorio, l'esperienza maturata durante la pandemia ha avuto importanti ricadute sull'organizzazione e sul rafforzamento dei sistemi di farmacovigilanza, sia a livello europeo che nazionale. Le attività di monitoraggio della sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 hanno portato a un potenziamento dei sistemi di sorveglianza, con una maggiore integrazione tra farmacovigilanza passiva e attiva e un ampliamento dell'uso di strumenti digitali per la raccolta dei dati. In particolare, l'impiego di approcci di *active surveillance*, inclusi sistemi basati su *patient-reported outcomes* e piattaforme web dedicate, ha evidenziato il valore aggiunto di strategie proattive nella rilevazione precoce e nella caratterizzazione delle reazioni avverse.

Queste esperienze hanno contribuito a promuovere un'evoluzione dei modelli di monitoraggio della sicurezza, orientata verso sistemi più integrati, tempestivi e capaci di fornire stime di incidenza affidabili. A livello europeo, iniziative coordinate dall'EMA hanno ulteriormente rafforzato la collaborazione tra Paesi membri e favorito l'adozione di *common data model* e metodologie condivise per la valutazione della sicurezza in contesti *real-world*. In questo scenario, il progetto CVM rappresenta un esempio concreto di implementazione di tali strategie, evidenziando come l'integrazione di diverse fonti informative possa supportare decisioni regolatorie più informate e tempestive.

La pandemia ha messo in luce l'importanza di disporre di reti e infrastrutture consolidate per la raccolta rapida e standardizzata dei dati, nonché di strategie di comunicazione chiare e trasparenti per contrastare la disinformazione e la *vaccine hesitancy*. Investire in sistemi di sorveglianza integrati e interoperabili rappresenta un obiettivo prioritario per migliorare la capacità di risposta alle emergenze sanitarie future e per sostenere la fiducia del pubblico nei programmi vaccinali.

Capitolo 9

Conclusioni

Nel complesso, i risultati del progetto CVM hanno confermato il profilo di sicurezza favorevole dei vaccini contro il COVID-19 in diverse coorti di popolazione e in differenti contesti europei, inclusi gruppi di soggetti tradizionalmente esclusi dagli studi registrativi. La frequenza di reazioni avverse gravi è risultata estremamente bassa, mentre le ADR più comunemente riportate erano di natura lieve e transitoria, in linea con le evidenze degli studi clinici pre-registrativi.

L'uso di strumenti digitali per la raccolta degli esiti riferiti dai pazienti si è rivelato particolarmente utile per ampliare la conoscenza sul profilo di sicurezza dei vaccini, consentendo di rilevare eventi non sempre documentati nei sistemi di segnalazione spontanea. Tali risultati sottolineano l'importanza dell'integrazione tra sorveglianza attiva e passiva, al fine di ottenere un quadro più completo e accurato della sicurezza vaccinale.

Le differenze osservate tra i brand vaccinali e tra sottogruppi di popolazione riflettono la complessità della risposta immunitaria individuale e confermano la necessità di analisi stratificate e mirate. L'aumentata reattogenicità nei soggetti con immunità preesistente o in alcune coorti speciali appare correlata a una risposta immunitaria più robusta, senza tuttavia incidere negativamente sulla sicurezza complessiva dei vaccini.

Il progetto ha inoltre evidenziato il valore aggiunto delle reti di farmacovigilanza europea e delle infrastrutture digitali interoperabili, che hanno permesso di raccogliere e analizzare in modo armonizzato i dati provenienti da più Paesi. Allo stesso tempo, sono emerse alcune criticità metodologiche, legate principalmente al *bias* di selezione, alla perdita al *follow-up* e alle disuguaglianze nell'accesso alle tecnologie digitali, che dovranno essere affrontate in futuri studi di monitoraggio.

Infine, l'esperienza maturata durante la pandemia ha messo in luce l'importanza di un approccio proattivo alla sorveglianza della sicurezza dei vaccini, fondato su trasparenza, comunicazione scientifica chiara e partecipazione attiva della

popolazione. Investire in sistemi di raccolta dati tempestivi, integrati e sostenibili rappresenta un elemento strategico non solo per la gestione di emergenze sanitarie, ma anche per rafforzare la fiducia nei programmi di immunizzazione e supportare l'adozione di vaccini innovativi in futuro.

Bibliografia e sitografia

Abaleke et al., «Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial», *The Lancet*, vol. 397, fasc. 10274, pp. 605–612, feb. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.

Abu Jabal, K.; Ben-Amram, H.; Beiruti, K.; Batheesh, Y.; Sussan, C.; Zarka, S.; Edelstein, M. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill.* 2021, 26, 2100096.

Ahmadizar, F., Luxi, N., Raethke, M., Schmikli, S., Riefolo, F., Saraswati, P. W., et al. (2023). Safety of COVID-19 vaccines among the Paediatric population: analysis of the European surveillance systems and pivotal clinical trials. *Drug Saf.* 46 (6), 575–585. doi:10.1007/s40264-023-01304-5

AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. 2021. EMA ends rolling review of the antibodies bamlanivimab and etesevimab for COVID-19 following withdrawal by Lilly. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/en/-/interrotta-rolling-review-anticorpi-bamlanivimab-etesevimab-per-covid-19>

AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. 2023. Suspension of use of the medicinal product Lagevrio® (molnupiravir). Disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/en/-/sospensione_utilizzo_lagevrio_molnupiravir

Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., et al. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 384 (5), 403–416. doi:10.1056/NEJMoa2035389

Banerjee, A. K., Okun, S., Edwards, I. R., Wicks, P., Smith, M. Y., Mayall, S. J., et al. (2013). Patient-reported outcome measures in safety event reporting:

- PROSPER Consortium guidance. *Drug Saf.* 36 (12), 1129–1149. doi:10.1007/s40264-013-0113-z
- Bettinger, J.A.; Irvine, M.A.; Shulha, H.P.; Valiquette, L.; Muller, M.P.; Vanderkooi, O.G.; Kellner, J.D.; Top, K.A.; Sadarangani, M.; McGeer, A.; et al. Adverse Events Following Immunization With mRNA and Viral Vector Vaccines in Individuals With Previous Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection From the Canadian National Vaccine Safety Network. *Clin. Infect. Dis.* 2022, 76, 1088–1102.
- Bieńkowski C, Skrzat-Klapaczyńska A, Firląg-Burkacka E, Horban A, Kowalska JD. The clinical effectiveness and safety of vaccinations against COVID-19 in HIV-positive patients: data from observational study in Poland. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):514. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030514>
- Brighton Collaboration. Safety Platform for Emergency vACCines. 2020. Disponibile al seguente link: https://brightoncollaboration.org/wp-content/uploads/2023/05/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf
- Butler et al., «Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial», *The Lancet*, vol. 397, fasc. 10279, pp. 1063–1074, mar. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
- Cavalcanti et al., «Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19», *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, fasc. 21, pp. 2041–2052, nov. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
- Chapin-Bardales, J., Gee, J., and Myers, T. (2021). Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA* 325 (21), 2201–2202. doi:10.1001/jama.2021.5374
- Ciccimarra, F., Luxi, N., Bellitto, C., L'Abbate, L., Raethke, M., van Hunsel, F., et al. (2024). Safety monitoring of COVID-19 vaccines in persons with prior

- SARS-CoV-2 infection: a European multi-country study. *Vaccines* (Basel) 12 (3), 241. doi:10.3390/vaccines12030241
- Cicccone, E.J.; Zhu, D.R.; Ajeen, R.; Shook-Sa, B.E.; Boyce, R.M.; Aiello, A.E. COVID HCP Study Team. SARS-CoV-2 seropositivity after infection and antibody response to mRNA-based vaccination. medRxiv 2021.
- Cioms, W. G. (2010). Practical Aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS working group VIII. Geneva: CIOMS. Report No.: 9290360828. Disponibile al seguente link: <https://cioms.ch/publications/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/>
- Debes, A.K.; Xiao, S.; Colantuoni, E.; Egbert, E.R.; Caturegli, P.; Gadala, A.; Milstone, A.M. Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection with Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination among Health Care Workers. *JAMA Intern. Med.* 2021, 181, 1660–1662.
- Duijster JW, Lieber T, Pacelli S, et al. Sex-disaggregated outcomes of adverse events after COVID-19 vaccination: a Dutch cohort study and review of the literature. *Front Immunol.* 2023;14:1078736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1078736>.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. COVID-19. Disponibile al seguente link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
- EMA. European Medicines Agency. 2024a. RWD Catalogues. Cohort Event Monitoring of safety of COVID-19 vaccines in special populations (pregnant and lactating women, children and adolescents, immunocompromised, people with history of allergy, people with prior SARS-CoV-2 infection) (Covid-Vaccine-Monitor CVM). Disponibile al seguente link: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3177/administrative-details>
- EMA. European Medicines Agency. 2024b. COVID-19 medicines. Disponibile al seguente link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory->

overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines#authorised-covid-19-treatments-14490

EMA. European Medicines Agency. 2024c. COVID-19 guidance: evaluation and marketing authorization. Disponibile al seguente link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19/covid-19-guidance-evaluation-marketing-authorisation>

EMA. European Medicines Agency. 2024d. Monitoring of COVID-19 medicines. Disponibile al seguente link: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/monitoring-covid-19-medicines#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20\(EMA,the%20European%20Union%20\(EU\).](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/monitoring-covid-19-medicines#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20(EMA,the%20European%20Union%20(EU).)

Fathi, A.; Addo, M.M.; Dahlke, C. Sex Differences in Immunity: Implications for the Development of Novel Vaccines Against Emerging Pathogens. *Front. Immunol.* 2021, 11, 601170.

Furtado et al., «Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial», *The Lancet*, vol. 396, fasc. 10256, pp. 959–967, ott. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6.

Gee J, Shimabukuro TT, Su JR, Shay D, Ryan M, Basavaraju SV, Broder KR, Clark M, Buddy Creech C, Cunningham F, Goddard K, Guy H, Edwards KM, Forshee R, Hamburger T, Hause AM, Klein NP, Kracalik I, Lamer C, Loran DA, McNeil MM, Montgomery J, Moro P, Myers TR, Olson C, Oster ME, Sharma AJ, Schupbach R, Weintraub E, Whitehead B, Anderson S.

- Overview of U.S. COVID-19 vaccine safety surveillance systems. *Vaccine*. 2024 Sep 17;42 Suppl 3:125748. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.02.065.
- Goel, R.R.; Apostolidis, S.A.; Painter, M.M.; Mathew, D.; Pattekar, A.; Kuthuru, O.; Gouma, S.; Hicks, P.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci. Immunol.* 2021, 6, eabi6950.
- Green MS, Peer V, Magid A, Hagani N, Anis E, Nitzan D. Gender differences in adverse events following the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):233. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020233>.
- Halaji M, Heiat M, Faraji N, Ranjbar R. Epidemiology of COVID-19: An updated review. *J Res Med Sci*. 2021 Sep 30;26:82. doi: 10.4103/jrms.JRMS_506_20. PMID: 34759999; PMCID: PMC8548902.
- Härmark, L., van Hunsel, F., Hak, E., and van Grootheest, K. (2011). Monitoring the safety of influenza A (H1N1) vaccine using web-based intensive monitoring. *Vaccine* 29(10), 1941–1947. doi:10.1016/j.vaccine.2010.12.123
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hoffmann, M., Krüger, N., Schulz, S., Cossmann, A., Rocha, C., Kempf, A., Nehlmeier, I., Graichen, L., Moldenhauer, A. S., Winkler, M. S., Lier, M., Dopfer-Jablonka, A., Jäck, H. M., Behrens, G. M. N., & Pöhlmann, S. (2022). The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*, 185(3), 447–456.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032>

- Istituto Superiore di Sanita. 2021. Tutto sulla pandemia di SARS-CoV-2. Disponibile al seguente link: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2>
- Istituto Superiore di Sanita. 2024a. I vaccini anti COVID-19. Disponibile al seguente link: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19>
- Istituto Superiore di Sanita. 2024b. Sviluppo, valutazione e approvazione dei vaccini contro COVID-19. Disponibile al seguente link: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-sviluppo-valutazione-approvazione>
- Istituto Superiore di Sanita. 2024c. Monitoraggio e sicurezza della vaccinazione COVID-19. Disponibile al seguente link: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-monitoraggio-sicurezza>
- Kant, A., Jansen, J., van Balveren, L., and van Hunsel, F. (2022). Description of frequencies of reported adverse events following immunization among Four different COVID-19 vaccine brands. *Drug Saf.* 45 (4), 319–331. doi:10.1007/s40264-022-01151-w
- Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 1372–1374.
- Layton, D., and Shakir, S. A. (2015). Specialist Cohort Event Monitoring studies: a new study method for risk management in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 38 (2), 153–163. doi:10.1007/s40264-014-0260-x
- Li, L.; Robinson, L.B.; Patel, R.; Landman, A.B.; Fu, X.; Shenoy, E.S.; Hashimoto, D.M.; Banerji, A.; Wickner, P.G.; Samarakoon, U.; et al. Association of Self-Reported High-Risk Allergy History With Allergy Symptoms After COVID-19 Vaccination. *JAMA Netw. Open* 2021, 4, e2131034.

- Macy, E.; Pandya, S.; Sheikh, J.; Burnette, A.; Shi, J.M.; Chung, J.; Gin, N.; Crawford, W.; Zhang, J. Population-Based Incidence, Severity, and Risk Factors Associated with Treated Acute-Onset COVID-19 mRNA Vaccination–Associated Hypersensitivity Reactions. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022, 10, 827–836.
- Mahmoud IS, Jarrar YB. Targeting the intestinal TMPRSS2 protease to prevent SARS-CoV-2 entry into enterocytes-prospects and challenges. *Mol Biol Rep.* 2021 May;48(5):4667-4675. doi: 10.1007/s11033-021-06390-1. Epub 2021 May 22. PMID: 34023987; PMCID: PMC8140747.
- Manisty, C., Otter, A. D., Treibel, T. A., McKnight, Á., Altmann, D. M., Brooks, T., et al. (2021). Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2 infected individuals. *Lancet* 397 (10279), 1057–1058. doi:10.1016/S0140-6736(21)00501-8
- MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities (2021). The international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human Use. Welcome to MedDRA. Disponibile al seguente link: <https://www.meddra.org>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Menni, C.; Klaser, K.; May, A.; Polidori, L.; Capdevila, J.; Louca, P.; Sudre, C.H.; Nguyen, L.H.; Drew, D.A.; Merino, J.; et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: A prospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2021, 21, 939–949.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G.

- F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Palleria, C., Leporini, C., Chimirri, S., Marrazzo, G., Sacchetta, S., Bruno, L., et al. (2013). Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: two "challenging" case reports. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 4 (Suppl. 1), S66–S72. doi:10.4103/0976-500X.120955
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., et al. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383 (27), 2603–2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
- Protezione Civile (2023). Coronavirus. The situation/desktop. Disponibile al seguente link: <https://mappe.protezionecivile.gov.it/en/emergencies-dashboards/coronavirus/coronavirus-situation-desktop/>
- Raethke, M., van Hunsel, F., Luxi, N., Lieber, T., Bellitto, C., Mulder, E., et al. (2024). Frequency and timing of adverse reactions to COVID-19 vaccines; A multi-country cohort event monitoring study. *Vaccine* 42 (9), 2357–2369. doi:10.1016/j.vaccine.2024.03.001
- Raethke, M., van Hunsel, F., Thurin, N. H., Dureau-Pournin, C., Mentzer, D., Kovačić, B., et al. (2023). Cohort event monitoring of adverse reactions to COVID-19 vaccines in seven European countries: Pooled results on first dose. *Drug Saf.* 46 (4), 391–404. doi:10.1007/s40264-023-01281-9
- Raw, R.K.; Rees, J.; Kelly, C.A.; Wroe, C.; Chadwick, D.R. Prior COVID-19 infection is associated with increased Adverse Events (AEs) after the first, but not the second, dose of the BNT162b2/Pfizer vaccine. *Vaccine* 2022, 40, 418–423.
- Reis et al., «Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial», *JAMA Netw. Open*, vol. 4, fasc. 4, p. e216468, apr. 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468.

- Rivera-Izquierdo M, Soler-Iborte E, de Rojas JP, et al. Factors associated with adverse reactions to BNT162b2 COVID-19 vaccine in a cohort of 3969 hospital workers. *Vaccines (Basel)*. 2021;10(1):15. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010015>.
- Rolfes, L., Härmark, L., Kant, A., van Balveren, L., Hilgersom, W., and van Hunsel, F. (2022). COVID-19 vaccine reactogenicity - a cohort event monitoring study in The Netherlands using patient reported outcomes. *Vaccine* 40 (7), 970–976. doi:10.1016/j.vaccine.2022.01.013
- Roque-Pereira L, Sisay MM, Ogar CK, Durán CE, van Puijenbroek E, Weibel D, Verhamme K, Sturkenboom M. Comparison of Adverse Events in Pregnant Persons Receiving COVID-19 and Influenza Vaccines: A Disproportionality Analysis Using Combined Data from US VAERS and EudraVigilance Spontaneous Report Databases. *Drug Saf*. 2025 Oct;48(10):1127-1139. doi: 10.1007/s40264-025-01561-6.
- Rosenblum, H. G., Gee, J., Liu, R., Marquez, P. L., Zhang, B., Strid, P., et al. (2022). Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect. Dis*. 22 (6), 802–812.
- Saadat, S.; Tehrani, Z.R.; Logue, J.; Newman, M.; Frieman, M.B.; Harris, A.D.; Sajadi, M.M. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. *JAMA* 2021, 325, 1467–1469.
- Salter, S. M., Li, D., Trentino, K., Nissen, L., Lee, K., Orlemann, K., et al. (2022). Safety of Four COVID-19 vaccines across Primary doses 1, 2, 3 and booster: a prospective cohort study of Australian community pharmacy vaccinations. *Vaccines (Basel)* 10 (12), 2017. doi:10.3390/vaccines10122017
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 26;117(21):11727-

11734. doi: 10.1073/pnas.2003138117. Epub 2020 May 6. PMID: 32376634; PMCID: PMC7260975.

Shavit, R.; Maoz-Segal, R.; Iancovici-Kidon, M.; Offengenden, I.; Haj Yahia, S.; Machnes Maayan, D.; Lifshitz-Tunitsky, Y.; Niznik, S.; Frizinsky, S.; Deutch, M.; et al. Prevalence of Allergic Reactions After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination Among Adults With High Allergy Risk. *JAMA Netw. Open* 2021, 4, e2122255.

Sultana J, Crisafulli S, Gabbay F, Lynn E, Shakir S, Trifirò G. Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 6;11:588654. doi: 10.3389/fphar.2020.588654. PMID: 33240091; PMCID: PMC7677570.

UpToDate. 2024. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. Disponibile al seguente link: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>

van Balveren-Slingerland, L., Kant, A., and Härmark, L. (2015). Web-based intensive monitoring of adverse events following influenza vaccination in general practice. *Vaccine* 33 (19), 2283–2288. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.014

Vizcarra, P.; Haemmerle, J.; Velasco, H.; Velasco, T.; Fernández-Escribano, M.; Vallejo, A.; Casado, J.L. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine Reactogenicity: The key role of immunity. *Vaccine* 2021, 39, 7367–7374.

WHO. World Health Organization. 2020a. Coronavirus disease (COVID-19). Disponibile al seguente link: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1

WHO. World Health Organization. 2020b. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponibile al seguente link: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>

WHO. World Health Organization. 2024. WHO COVID-19 dashboard. Disponibile al seguente link: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>

Bibliografía e sitografía

- Willame C, Dodd C, Durán CE, Elbers R, Gini R, Bartolini C, Paoletti O, Wang L, Ehrenstein V, Kahlert J, Haug U, Schink T, Diez-Domingo J, Mira-Iglesias A, Carreras JJ, Vergara-Hernández C, Giaquinto C, Barbieri E, Stona L, Huerta C, Martín-Pérez M, García-Poza P, de Burgos A, Martínez-González M, Bryant V, Villalobos F, Pallejà-Millán M, Aragón M, Carreras JJ, Souverein P, Thurin NH, Weibel D, Klungel OH, Sturkenboom M. Background rates of 41 adverse events of special interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - an ACCESS cohort study. *Vaccine*. 2023 Jan 4;41(1):251-262. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.031. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36446653; PMCID: PMC9678835.
- Wong J, Donegan K, Harrison K, Jan T, Cave A, Tregunno P. Implementation and Results of Active Vaccine Safety Monitoring During the COVID-19 Pandemic in the UK: A Regulatory Perspective. *Drug Saf*. 2025 Dec;48(12):1365-1385. doi: 10.1007/s40264-025-01579-w. Epub 2025 Sep 3. PMID: 40900408; PMCID: PMC12605443.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>