



SCUOLA DI DOTTORATO
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Dipartimento di / Department of

Dipartimento di Medicina e Chirurgia / Department of Medicine and Surgery

Dottorato di Ricerca in / PhD program Public Health

Ciclo / Cycle XXXVII

Curriculum in HTA Health Technologies Assessment / Ricerca e valutazione sui servizi e sulle tecnologie sanitarie

Valutazione dell'impatto della campagna vaccinale anti- COVID-19 nella popolazione di ATS Bergamo.

Impact assessment of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the population of ATS Bergamo

Name and Surname: Arrigo Paciello

Registration number 761111

Tutor: Prof. Lorenzo Mantovani

Co-tutor: Dr. Alberto Zucchi

Coordinator: Prof. Luigi Badano

ANNO ACCADEMICO / ACADEMIC YEAR 2023 / 2024

Indice

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 Tipologie di vaccini anti-Covid19.....	6
1.2 Efficacia dei vaccini anti-Covid19.....	10
1.3 Sicurezza dei vaccini anti-Covid19.....	23
2. METODI.....	29
2.1 Obiettivi e conduzione della ricerca.....	29
2.2 Disegno dello studio ed endpoint misurati.....	33
2.3 Database e analisi dei dati.....	34
3. RISULTATI.....	36
3.1 Adesione alla campagna vaccinale da parte della popolazione di ATS Bergamo.....	36
3.2 Efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione della mortalità covid-correlata nella popolazione di ATS di Bergamo	47
3.3 Efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione della mortalità per tutte le cause nella popolazione di ATS di Bergamo	57
3.4 Efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione covid-correlata nella popolazione di ATS di Bergamo.....	69
3.5 Efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per tutte le cause nella popolazione di ATS di Bergamo.....	75
3.6 Sicurezza dei vaccini anti-Covid19 nella popolazione di ATS Bergamo.....	79
3.7 Analisi comparativa dei costi tra modello Hub di vaccinazione massiva vs modello territoriale di vaccinazione di prossimità.....	91
4. DISCUSSIONE.....	96
5. CONCLUSIONI.....	104
6. RIFERIMENTI.....	107

1. INTRODUZIONE

La crisi sanitaria globale causata dalla diffusione del coronavirus SARS-CoV-2 ha avuto un profondo impatto sul mondo da quando è stata identificata per la prima volta nel dicembre 2019 a Wuhan, in Cina¹. Dopo i primi casi di COVID-19 (la malattia associata a infezione da SARS-CoV-2) registrati in Cina a fine 2019, la rapida diffusione ubiquitaria di questo nuovo agente infettivo virale ha duramente colpito le popolazioni e i sistemi sanitari di tutto il mondo.² L'Italia è stato uno dei primi Paesi occidentali a subire le catastrofiche conseguenze della malattia COVID-19, con i primi casi registrati in Lombardia già a febbraio 2020: tra i territori più duramente colpiti, la provincia di Bergamo ha contato un elevatissimo numero di casi e di decessi già durante la prima ondata.³

In una competizione senza precedenti, la ricerca scientifica è stata da subito impegnata ad individuare possibili trattamenti terapeutici e preventivi da poter utilizzare nella lotta contro il COVID-19. A fine 2020, dopo i risultati positivi dei primi trial sulla sperimentazione di vaccini anti-COVID-19, sono state implementate campagne vaccinali massive in tutti gli Stati.⁴

Da dicembre 2020, dopo l'autorizzazione dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sono iniziate le prime vaccinazioni in Italia, con priorità al personale sanitario, quali soggetti, per esposizione professionale, particolarmente a rischio di infezione e conseguenze della patologia.⁵ Successivamente, EMA ed AIFA hanno espresso parere positivo per il secondo vaccino a mRNA di Moderna, così come agli altri due vaccini a vettore virale di AstraZeneca e Johnson&Johnson, con i rispettivi schemi di somministrazione⁶. La vaccinazione su scala massiva è stata condotta, da gennaio 2021, secondo le indicazioni del Piano vaccini anti-COVID-19 sviluppato dal Ministero della Salute, privilegiando le categorie più vulnerabili e a rischio per conseguenze negative – in termini di outcome e decesso – dovute all'infezione da SARS-CoV-2 per estendersi poi alla popolazione generale⁷.

Studi real-world condotti nei mesi successivi all'inizio della campagna vaccinale hanno permesso di valutare la risposta alla vaccinazione – in termini di immunogenicità, efficacia e sicurezza – e l'impatto che i vaccini hanno avuto sulla distribuzione di casi e decessi dovuti a COVID-19.⁸

Il monitoraggio continuo dei dati epidemiologici e lo studio della risposta umorale post-vaccinale hanno consentito di individuare il limite temporale entro il quale diminuisce la protezione offerta dai vaccini dopo il completamento del ciclo vaccinale primario, rendendo necessaria una terza dose di richiamo – dose booster – per garantire la continuità della risposta immunitaria e proteggere la popolazione dalle conseguenze della pandemia⁹: è stata, infatti, dimostrata la diminuzione del rischio di infezione di oltre 11 volte in chi riceve una dose booster¹⁰.

Successivamente, il continuo diffondersi delle varianti di SARS-CoV-2 e, in particolare, l'elevata trasmissibilità della variante B.1.1.529 (nota con il nome di variante Omicron e designata come 'Variant of Concern' dall'OMS il 26 novembre 2021) hanno imposto ulteriori cambi nelle politiche vaccinali, con diminuzione dell'intervallo tra le dosi e l'estensione dell'obbligatorietà vaccinale a diverse categorie di popolazione¹¹.

Le modalità emergenziali di immissione in commercio e utilizzo di questi vaccini, così come le variazioni dello schema vaccinale, impongono uno studio regolare dei loro profili di efficacia e sicurezza, da valutarsi anche sul lungo periodo, al fine di garantire il mantenimento della protezione ed offrire dati di evidence utili ad informare i decisori della Sanità Pubblica sulle azioni da intraprendere. Alla luce di quanto premesso, sono necessari monitoraggi a tempi più lunghi e non limitati ad una sola tipologia vaccinale. E, infatti, cruciale analizzare l'impatto della vaccinazione anti-COVID-19 sulla riduzione del numero di infezioni e delle complicanze di malattia – in termini di numero ospedalizzazioni e decessi – alla luce dei continui mutamenti epidemiologici legati alla diffusione di SARS-CoV-2 (e sue varianti)¹², e dell'aderenza alle vaccinazioni.

1.1 Tipologie di vaccini anti-COVID 19

A partire da dicembre 2020 sono stati immessi in commercio diversi vaccini anti-COVID19, inizialmente attraverso procedure emergenziali (Conditional Marketing Authorization -CMA per EMA e Emergency Use Authorization- EUA per FDA) e poi definitivamente autorizzati dalle agenzie regolatorie di tutto il mondo¹³.

I vaccini anti-COVID19 possono essere classificati in diverse tipologie in base alla loro componente immunogenica, al sottostante meccanismo d'azione e di rilascio della componente immunogenica e al diverso approccio all'immunizzazione.

Le principali categorie comprendono:

- vaccini a mRNA
- vaccini vettoriali
- vaccini a subunità proteica
- vaccini inattivati
- vaccini a DNA (ancora in sperimentazione)
- vaccini intranasali (ancora in sperimentazione)

I vaccini a mRNA, rappresentati dai vaccini di Pfizer-BioNTech e Moderna, utilizzano molecole di RNA messaggero (mRNA) sintetiche, sfruttando un approccio innovativo in cui l'RNA messaggero sintetico viene utilizzato per istruire le cellule dell'ospite a produrre una versione tronca della proteina spike presente sulla superficie del virus SARS-CoV-2. L'mRNA utilizzato in questi vaccini è progettato per essere non infettivo e transitorio, in modo da non alterare il codice genetico del ricevente. Infatti, questo mRNA porta le istruzioni genetiche per sintetizzare la proteina spike, ma manca del materiale genetico virale che causa l'infezione. Dopo l'iniezione nel tessuto muscolare del ricevente, le molecole di mRNA incapsulate all'interno di nanoparticelle lipidiche vengono assorbite a livello cellulare per endocitosi. I ribosomi cellulari interpretano le istruzioni dell'mRNA per sintetizzare la proteina spike. L'introduzione della proteina spike, riconosciuta dal sistema immunitario del ricevente come antigene non-self, innesca una cascata di risposte immunitarie, a partire dalle cellule che presentano l'antigene, come le cellule dendritiche e i macrofagi. Queste cellule elaborano e presentano i frammenti di proteina spike sulla loro superficie attraverso le molecole del complesso di istocompatibilità maggiore (MHC). Questa presentazione stimola l'attivazione delle cellule T helper (CD4+), che svolgono un ruolo centrale nel coordinamento

della risposta immunitaria. Le cellule T helper contribuiscono all'attivazione delle cellule B per la produzione di anticorpi e delle cellule T citotossiche (CD8+) che possono distruggere le cellule infette. Le cellule B, una volta attivate, si differenziano in plasmacellule che generano anticorpi contro la proteina spike. Questi anticorpi sono specializzati nel neutralizzare la funzione della proteina spike, impedendole di legarsi alle cellule umane. La neutralizzazione della proteina spike inibisce la capacità del virus di entrare e infettare le cellule dell'ospite¹⁴.

Entrambi i vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna utilizzano un regime a due dosi per stimolare inizialmente il sistema immunitario e successivamente potenziare e consolidare la risposta immunitaria.

I vaccini anti-COVID-19 basati su vettori, esemplificati dai vaccini di AstraZeneca e Johnson & Johnson, noti anche come vaccini virali vettoriali, utilizzano un vettore specializzato come sistema di consegna per introdurre nelle cellule ospiti il materiale genetico che codifica una parte del virus SARS-CoV-2, l'agente causale della COVID-19. I vaccini COVID-19 basati su vettori rappresentano un approccio sofisticato in cui vettori virali non patogeni vengono ingegnerizzati per trasportare materiale genetico che codifica un antigene mirato, ovvero un segmento della proteina spike del SARS-CoV-2. Questi vaccini utilizzano vettori virali con deficit di replicazione, come gli adenovirus o i virus della stomatite vescicolare, per trasportare il carico genetico nelle cellule ospiti. I vettori virali vengono modificati al fine di evitare la possibilità di replicazione nella cellula ospite, attraverso la cancellazione o la disattivazione di geni virali essenziali. Il vettore viene, inoltre, dotato del codice genetico per un antigene specifico, spesso una porzione della proteina spike del SARS-CoV-2. Il materiale genetico è tipicamente sotto forma di DNA, anche se alcune piattaforme utilizzano RNA che viene trascritto inversamente in DNA al momento dell'ingresso nella cellula ospite.

Al momento della somministrazione, il vettore virale interagisce con i recettori della superficie cellulare, consentendo l'ingresso nelle cellule attraverso l'endocitosi mediata dai recettori. A livello intracellulare il vettore scarica il suo carico genetico, che successivamente trasloca nel nucleo della cellula ospite per avviare la trascrizione e la traduzione.

Il macchinario della cellula ospite interpreta le istruzioni genetiche, portando alla sintesi dell'antigene bersaglio, come la proteina spike. L'antigene viene quindi elaborato e visualizzato sulla superficie della cellula in associazione con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Le cellule che presentano l'antigene, tra cui le cellule dendritiche e i macrofagi, rilevano l'antigene presentato e innescano la risposta immunitaria.

Anche in questo caso i linfociti T helper (CD4+) orchestrano la risposta immunitaria, stimolando le cellule B a produrre anticorpi e i linfociti T citotossici (CD8+) a eliminare le cellule infette. Il sistema immunitario conserva la memoria dell'incontro con l'antigene, facilitando una risposta rapida e robusta in caso di successiva esposizione al virus SARS-CoV-2 vero e proprio.

Anche i vaccini COVID-19 basati su vettori prevedono un regime a due dosi: la dose primaria prepara il sistema immunitario, mentre la dose secondaria funge da richiamo per amplificare e consolidare la risposta immunitaria.

I vaccini a subunità proteica, come NVX-CoV2373 di Novavax, sfruttano subunità proteiche antigeniche della proteina spike del SARS-CoV-2, purificate o generate in modo ricombinante. Queste subunità sono prive di materiale genetico infettivo e sono adjuvate o co-formulate con agenti immunostimolanti per ottimizzare l'immunogenicità. Il processo prevede l'isolamento ricombinante o nativo della proteina spike virale, seguito da rigorose procedure di purificazione per ottenere la rimozione dei costituenti non essenziali. Successivamente, la subunità di proteina spike isolata o prodotta sinteticamente viene combinata con adiuvanti e vettori, come vescicole liposomiali o nanoparticelle, per migliorare la consegna dell'antigene e l'attivazione immunitaria. Queste subunità proteiche agiscono come immunogeni, provocando il sistema immunitario adattativo ad avviare una robusta risposta immunitaria comprendente sia la produzione di anticorpi specifici per l'antigene, in particolare anticorpi neutralizzanti, sia l'attivazione di sottogruppi di cellule T, che culmina nello sviluppo di una memoria immunologica cellulare e umorale.

I vaccini COVID-19 inattivati si basano sulla disattivazione controllata dell'agente patogeno virale, rendendolo così non infettivo e conservando le sue proprietà antigeniche per il riconoscimento da parte del sistema immunitario. La creazione di vaccini inattivati avviene tramite coltivazione di ceppi virali vivi di SARS-CoV-2 in ambiente di laboratorio controllato. Questi virus vivi vengono poi sottoposti a un processo di inattivazione, spesso ottenuto mediante l'applicazione di agenti fisici come il calore, i trattamenti chimici o l'irradiazione. L'inattivazione serve a garantire che le particelle virali non siano in grado di replicarsi o di provocare un'infezione attiva.

Dopo l'inattivazione, le particelle virali vengono sottoposte a rigorose fasi di purificazione per eliminare i componenti virali vivi rimasti e i contaminanti estranei. Il materiale virale inattivato viene successivamente combinato con composti immunostimolanti noti come

adiuvanti o sistemi di somministrazione, che hanno lo scopo di amplificare la risposta immunitaria dell'ospite all'antigene virale.

Al momento della somministrazione, solitamente tramite iniezione intramuscolare, le particelle virali inattivate e i coadiuvanti vengono introdotti nell'organismo del ricevente. Il sistema immunitario identifica il materiale virale inattivato come entità estranea e, in risposta, genera una reazione immunitaria mirata.

Questa risposta immunitaria comprende la produzione di anticorpi specifici per l'antigene, prevalentemente anticorpi neutralizzanti, insieme all'attivazione di varie sottopopolazioni di cellule T, che culminano nella creazione di una memoria immunologica sia umorale che cellulare. Tra i principali esempi di vaccini anti-COVID-19 inattivati vi sono CoronaVac di Sinopharm e Sinovac e Covaxin di Bharat Biotech.

I vaccini a DNA, ancora in sperimentazione, rappresentano una nuova classe che sfrutta l'acido desossiribonucleico (DNA) come componente immunogenico primario. I vaccini a DNA prevedono l'utilizzo di plasmidi, molecole di DNA circolari a doppio filamento. Questi plasmidi sono progettati per trasportare sequenze genetiche specifiche che codificano proteine antigeniche del virus SARS-CoV-2, in genere la proteina spike. Al momento della somministrazione, i vaccini a DNA vengono introdotti nelle cellule muscolari nel sito di iniezione. All'interno di queste cellule, il DNA plasmidico viene trascritto in RNA messaggero (mRNA) dal macchinario di trascrizione cellulare. L'mRNA generato contiene le istruzioni per sintetizzare la proteina spike bersaglio.

I vaccini a DNA, rispetto ai vaccini a mRNA offrirebbero alcuni vantaggi, in particolare per quanto riguarda le modalità di conservazione e distribuzione, visto la loro stabilità a un ampio range di temperature.

Infine, sono ancora in fase sperimentale anche i vaccini anti-COVID-19 in formulazione per uso intranasale. Si tratta di una nuova strategia di immunizzazione incentrata sull'elicitazione di risposte immunitarie a livello delle superfici mucosali del tratto respiratorio superiore, che rispetto ai vaccini a somministrazione intramuscolare, mirando al sito principale di infezione, potrebbe conferire una maggiore efficacia contro l'infezione e quindi la trasmissione virale.

I vaccini nasali e intranasali privilegiano l'induzione di risposte immunitarie mucosali. Questo approccio sfrutta la presenza di tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) all'interno dei passaggi nasali, dove il sistema immunitario è in grado di riconoscere e combattere gli agenti patogeni invasori, tra cui il virus della SARS-CoV-2. Questi vaccini possono utilizzare una varietà di strategie di rilascio dell'antigene, tra cui virus vivi attenuati, virus inattivati, vettori

virali o proteine virali ricombinanti, con un focus comune sulla presentazione degli antigeni derivati dal SARS-CoV-2. La via nasale serve a introdurre questi componenti virali nel sistema immunitario mucosale. In seguito alla somministrazione del vaccino per via nasale o intranasale, il sistema immunitario della mucosa si impegna con gli antigeni virali introdotti, dando inizio a una risposta immunitaria caratterizzata dalla produzione di anticorpi secretori di immunoglobulina A (IgA). Questi anticorpi IgA possono neutralizzare il virus direttamente nel sito di contatto iniziale all'interno del tratto respiratorio. La risposta immunitaria non è limitata al comparto mucoso. Si estende a livello sistemico, generando cellule B e cellule T di memoria che circolano in tutto il corpo.

Con l'emergere di nuove varianti del virus, è stato cruciale lo sviluppo di vaccini di richiamo specifici per i ceppi varianti, principalmente attraverso l'aggiornamento della proteina spike in maniera corrispondente a quella delle varianti in questione.

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

Monovalenti (sequenza original)

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

di mRNA o vettore adenovirale, autorizzato il 17/11/2022 e attualmente non commercializzato.

Bivalenti (sequenza original + variante Omicron aggiornata)

- Comirnaty Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;

- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 12/09/2022 e utilizzato dal 23/09/2022;

- Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1, vaccino a mRNA autorizzato dal 09/09/2022 e utilizzato dal 12/09/2022;

- Spikevax Original/Omicron BA.4-5, vaccino a mRNA autorizzato dal 10/11/2022 e utilizzato dal dicembre 2022

I vaccini monovalenti a mRNA e vettore virale sono indicati per il ciclo primario di vaccinazione, mentre i vaccini bivalenti per le dosi booster¹⁵.

1.2 Efficacia dei vaccini anti-COVID 19

Sia i trial clinici registrativi che numerosi studi osservazionali nel real world hanno fornito evidenze sull'efficacia dei vaccini anti-COVID19 nella riduzione del rischio di contrarre l'infezione sintomatica da virus SARS-CoV-2.

Lo studio pivotal "Study 2" del vaccino a mRNA BNT162b2 (Comirnaty) di Pfizer-BioNTech, studio multicentrico/multinazionale di Fase 1/2/3 randomizzato 1:1 e controllato verso placebo, ha coinvolto complessivamente circa 44.000 persone di età superiore ai 16 anni¹⁶. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 95% del numero di casi sintomatici di COVID-19 nel braccio che avevano ricevuto il vaccino (8 casi su 18.198 hanno manifestato i sintomi della COVID-19) rispetto al braccio che avevano ricevuto placebo (162 casi su 18.198 hanno manifestato la COVID-19). Le analisi di sottogruppo dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime puntuali di efficacia simili tra i generi, i gruppi etnici e i partecipanti con comorbilità mediche associate rischio elevato di COVID-19 grave.

Lo studio è stato esteso a 2.260 bambini di età compresa tra i 12 e i 15 anni che non presentavano segni di infezione precedente, dimostrando una risposta immunitaria (misurata in base al livello di anticorpi contro il SARS-CoV-2) in questo gruppo paragonabile a quella della fascia di età compresa tra i 16 e i 25 anni.

Nella tabella di seguito sono riportati i risultati dello “Study 2” relativamente all’efficacia del vaccino Comirnaty nella protezione dall’infezione sintomatica:

Tab. 1. Efficacia vaccinale di Comirnaty - Prima comparsa di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la dose 2, per sottogruppo di età

Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a=20 998 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a=21 096 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI^e)
All participants ^f	77 6.247 (20 712)	850 6.003 (20 713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 to 64 years	70 4.859 (15 519)	710 4.654 (15 515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 years and older	7 1.233 (4 192)	124 1.202 (4 226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 to 74 years	6 0.994 (3 350)	98 0.966 (3 379)	94.1 (86.6, 97.9)

- a. N = Number of participants in the specified group.
- b. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- c. Total surveillance time in 1 000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- d. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- e. Two-sided 95% confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.
- f. Included confirmed cases in participants 12 to 15 years of age: 0 in the COVID-19 mRNA Vaccine group; 16 in the placebo group.

Nota. Tabella pubblicata in Comirnaty’s Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

Numerosi studi osservazionali di popolazione su database sanitari hanno confermato l’efficacia del vaccino a mRNA BNT162b2 in fase post-marketing. In particolare, lo studio israeliano Haas E.J. et al¹⁷, pubblicato su Lancet nel maggio 2021, riportava dati di efficacia misurati su una popolazione di 6.538.911 persone di età superiore ai 16 anni, di cui 4.714.932 (72,1%) avevano completato il ciclo primario con il vaccino BNT162b2. Questo studio osservazionale su scala nazionale, con un periodo mediano di follow-up di 7 settimane dopo la ricezione della seconda dose di vaccino, confermava anche nel real-world un’elevata efficacia del vaccino BNT162b2 contro le infezioni da SARS-CoV-2 e ricoveri, malattie gravi e decessi Covid-19 correlati, in tutte le fasce d’età, come si evince nella seguente tabella:

Tab. 2. Efficacia stimata di due dosi di BNT162b2 (≥ 14 giorni dopo la seconda dose) contro gli esiti di SARS-CoV-2 confermati in laboratorio per gruppo di età

	Unvaccinated		Fully vaccinated*		Vaccine effectiveness	
	Number of cases	Incidence rate per 100 000 person-days†	Number of cases	Incidence rate per 100 000 person-days†	Unadjusted	Adjusted§
SARS-CoV-2 infection¶						
Age 16–44 years	84 611	95.1	1066	1.7	97.2% (96.3–97.8)	97.1% (96.7–97.3)
Age 45–64 years	19 579	86.1	1292	2.2	96.5% (95.6–97.2)	96.5% (96.3–96.7)
Age ≥ 65 years	5686	67.7	1284	2.5	96.1% (95.1–96.9)	95.9% (95.5–96.3)
All ages	109 876	91.5	3642	2.1	96.6% (96.1–97.0)	96.5% (96.3–96.8)
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection						
Age 16–44 years	40 088	45.1	666	1.1	95.8% (94.4–96.9)	95.2% (94.6–95.8)
Age 45–64 years	7414	32.6	729	1.3	94.3% (92.4–95.7)	94.0% (93.4–94.4)
Age ≥ 65 years	1636	19.5	633	1.2	91.7% (88.8–93.8)	91.5% (90.4–92.5)
All ages	49 138	40.9	2028	1.2	94.4% (93.3–95.3)	93.8% (93.3–94.2)
Symptomatic COVID-19						
Age 16–44 years	28 196	31.7	230	0.4	98.4% (97.7–98.8)	97.8% (97.5–98.1)
Age 45–64 years	7790	34.3	333	0.6	97.9% (97.2–98.4)	97.7% (97.4–97.9)
Age ≥ 65 years	3079	36.6	437	0.9	97.9% (97.3–98.4)	97.5% (97.2–97.8)
All ages	39 065	32.5	1000	0.6	98.0% (97.6–98.3)	97.7% (97.5–97.9)
COVID-19-related hospitalisation						
Age 16–44 years	2043	2.3	26	0.0	98.1% (97.0–98.8)	98.1% (97.1–98.7)
Age 45–64 years	1687	7.4	74	0.1	98.3% (97.6–98.7)	98.2% (97.7–98.6)
Age ≥ 65 years	1826	21.7	259	0.5	98.2% (97.6–98.7)	97.9% (97.6–98.1)
All ages	5556	4.6	359	0.2	98.2% (97.5–98.7)	98.0% (97.7–98.3)
Severe or critical COVID-19-related hospitalisation						
Age 16–44 years	644	0.7	5	0.01	98.9% (97.3–99.6)	99.0% (97.5–99.6)
Age 45–64 years	1132	5.0	41	0.1	98.6% (97.9–99.0)	98.5% (97.9–98.9)
Age ≥ 65 years	1425	17.0	160	0.3	98.7% (98.1–99.1)	98.3% (98.0–98.6)
All ages	3201	2.7	206	0.1	98.6% (98.0–99.0)	98.4% (98.1–98.6)
COVID-19-related death						
Age 16–44 years	36	0.04	0	0	100	100
Age 45–64 years	125	0.5	10	<0.1	96.9% (93.5–98.5)	96.5% (93.2–98.2)
Age ≥ 65 years	554	6.6	61	0.1	98.7% (97.8–99.2)	98.2% (97.7–98.7)
All ages	715	0.6	71	<0.1	98.5% (97.4–99.2)	98.1% (97.6–98.5)

Numbers and incidence rates of outcomes are shown for unvaccinated and fully vaccinated individuals. Vaccine effectiveness estimates are % (95% CI). *Defined as people for whom at least 14 days had passed after the second dose of BNT162b2 vaccine. †Total person-days for all outcomes were 88 938 310 for age 16–44 years, 22 734 104 for age 45–64 years, 8 403 722 for age ≥ 65 years, and 120 076 136 for all ages. ‡Total person-days for all outcomes were 61 397 072 for age 16–44 years, 57 734 915 for age 45–64 years, 51 302 672 for age ≥ 65 years, and 170 434 659 for all ages. §Model is adjusted for age group (16–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84, and ≥ 85 years), sex, and calendar week. ¶Includes asymptomatic and symptomatic infections, as well as cases with positive SARS-CoV-2 tests for which the symptom interview portion of the epidemiological investigation was not completed.

Nota. Tabella pubblicata in Haas E.J. et al, “Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data” Lancet 2021 397: 1819–29

Numerose sono le evidenze di efficacia della dose booster di BNT162b2 rispetto al solo ciclo primario. In particolare, i risultati dello studio di Bar-On et al “Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel” pubblicati a settembre 2021 su NEJM sembrano

dimostrare un'ampia magnitudine di effetto della dose booster¹⁸: il tasso di infezione risultava maggiore di 11,3 volte nel gruppo che ha ricevuto solo due dosi rispetto al gruppo che ne ha ricevute tre (rapporto dei tassi di infezione non booster group/ booster group=11,3) e il tasso di malattia grave risultava 19,5 maggiore nel gruppo che ha ricevuto due dosi rispetto al gruppo che ha ricevuto tre dosi (rapporto fra tassi di malattia grave non booster group/booster group=19,5), come evidenziato nella seguente tabella:

Tab. 3. Efficacia stimata della dose di richiamo di BNT162b2 rispetto al ciclo primario di vaccinazione (solo due dosi di BNT162b2)

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*			
Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4 to 12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9 to 29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

* Listed are the results of the Poisson regression analysis in participants who received a booster vaccine and in those who did not receive a booster. The booster group includes data that were obtained at least 12 days after receipt of the booster dose.

† The rate ratio is the estimated factor reduction in the rate in the booster group as compared with the rate in the non-booster group.

Nota. Tabella pubblicata in Bar-On et al "Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel" , September 15, 2021, at NEJM.

Anche in merito alla seconda dose booster (quarta dose) di BNT162b2 esistono evidenze di efficacia comparativa rispetto a singola dose booster (terza dose), ottenute attraverso studi osservazionali su database sanitari. In particolare, lo studio di coorte su 29.611 operatori sanitari israeliani di Cohen M.J et al, pubblicato su JAMA nell'agosto 2022¹⁹, evidenziava un Riduzione del rischio di infezione pari al 44% (HR 0,56) nel gruppo che aveva ricevuto la quarta dose rispetto al gruppo che aveva ricevuto solo 3 dosi:

Tab. 4. Efficacia stimata della seconda dose di richiamo di BNT162b2 (gruppo a 4 dosi) rispetto alla prima dose di richiamo (gruppo a 3 dosi)

Characteristic	No. infected/No. at risk (%)		Crude analysis, RR (95% CI)	Time-dependent model, adjusted HR (95% CI)
	3-Dose group (n = 24 280)	4-Dose group (n = 5331)		
All	4802/24 280 (20)	368/5331 (7)	0.35 (0.32-0.39)	0.56 (0.50-0.63)
Sex				
Male	1415/7804 (18.)	154/2426 (6)	0.35 (0.30-0.41)	0.56 (0.49-0.65)
Female	3387/16 476 (21)	214/2905 (7)	0.36 (0.31-0.41)	0.55 (0.46-0.66)
Age group, y				
<40	2044/10 429 (20)	81/1112 (7)	0.37 (0.30-0.46)	0.57 (0.45-0.72)
40-59	466/2466 (19)	106/1706 (6)	0.33 (0.27-0.40)	0.56 (0.48-0.65)
≥60	2292/11 385 (20)	181/2513 (7)	0.36 (0.31-0.41)	0.55 (0.45-0.68)
Profession				
Physician	928/5538 (17)	114/1832 (6)	0.37 (0.31-0.45)	0.60 (0.49-0.74)
Nursing	1927/7790 (25)	114/1156 (10)	0.40 (0.33-0.48)	0.58 (0.48-0.7)
Other	1947/10 952 (18)	140/2343 (6)	0.34 (0.28-0.40)	0.53 (0.45-0.63)

Nota. Tabella pubblicata in Cohen et al "Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel" JAMA Network Open. 2022;5(8):e2224657.

Per quanto concerne l'efficacia di Spikevax, l'altro vaccino a m-RNA ampiamente utilizzato nella campagna vaccinale massiva, lo studio pivotal di Fase 3 (NCT04470427)²⁰ che ha permesso l'autorizzazione del vaccino a mRNA Spikevax di Moderna (inizialmente attraverso la procedura di Conditional Marketing Authorization - CMA per EMA e Emergency Use Authorization- EUA per FDA) ha coinvolto 30.351 soggetti seguiti per una mediana di 92 giorni, dimostrando una riduzione del rischio di infezione sintomatica pari al 94,1 %:

Tab. 5. Efficacia vaccinale di Spikevax su infezione da COVID-19 confermata a partire da 14 giorni dopo la seconda dose.

Age group (years)	Spikevax			Placebo			% Vaccine efficacy (95% CI)*
	Subjects N	COVID-19 cases n	Incidence rate of COVID-19 per 1 000 person-years	Subjects N	COVID-19 cases n	Incidence rate of COVID-19 per 1 000 person-years	
Overall (≥18)	14 134	11	3.328	14 073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)**
18 to <65	10 551	7	2.875	10 521	156	64.625	95.6 (90.6, 97.9)
≥65	3 583	4	4.595	3 552	29	33.728	86.4 (61.4, 95.2)
≥65 to <75	2 953	4	5.586	2 864	22	31.744	82.4% (48.9, 93.9)
≥75	630	0	0	688	7	41.968	100% (NE, 100)

*COVID-19: symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least 2 systemic symptoms or 1 respiratory symptom. Cases starting 14 days after the 2nd dose.

*Vaccine efficacy and 95% confidence interval (CI) from the stratified Cox proportional hazard model

** CI not adjusted for multiplicity. Multiplicity adjusted statistical analyses were carried out in an interim analysis based on less COVID-19 cases, not reported here.

Nota. Tabella pubblicata in Spikevax's Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>

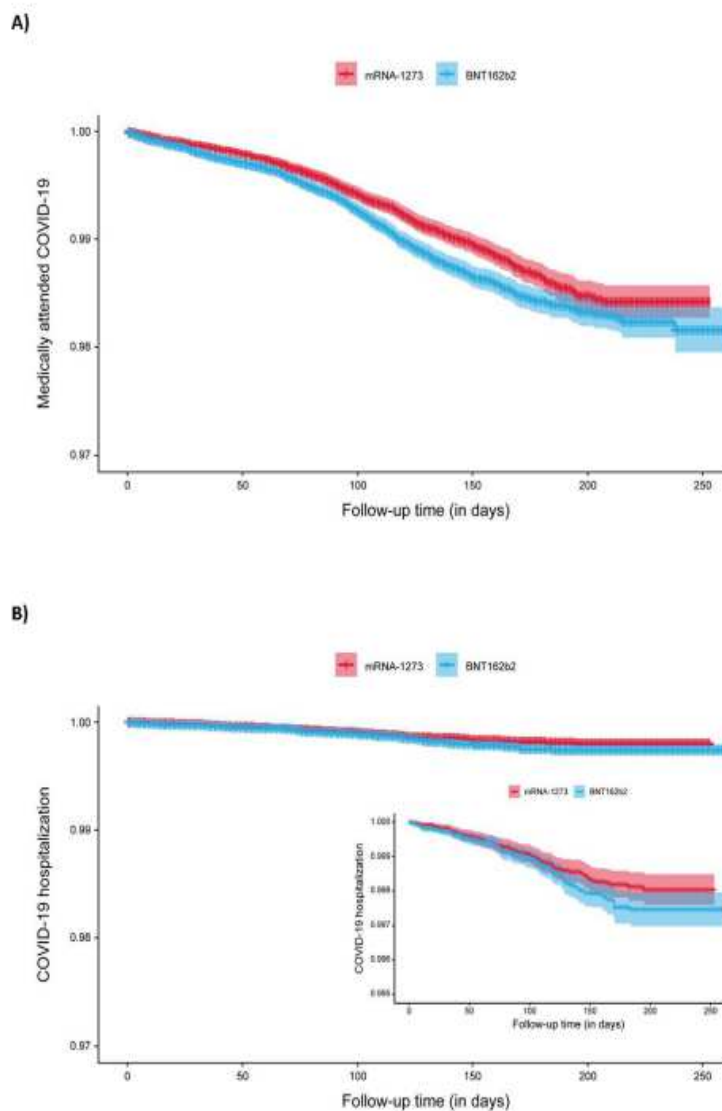
L'efficacia del vaccino Spikevax di Moderna nella prevenzione dall'infezione da Covid-19 è stata confermata nel real world in numerosi studi osservazionali. Uno studio di coorte prospettico effettuato al Kaiser Permanente Southern California (KPSC) ha messo a confronto 352.878 soggetti vaccinati con due dosi di Spikevax vs 352.878 soggetti non vaccinati. In questo studio l'efficacia del vaccino (1-HR) è risultata pari al 88,3% per quanto riguarda la protezione dalla malattia sintomatica²¹.

L'effectiveness di Spikevax (mRNA-1273) è stata misurata in maniera comparativa nei confronti dell'altro vaccino a mRNA di Pfizer (BNT162b2) nello studio real world su database di Mues et al²², dimostrando una superiorità statisticamente significativa per quanto riguarda la protezione dall'infezione ma non staticamente significativa per quanto riguarda la protezione dell'ospedalizzazione covid-19 correlata nella popolazione immuno-compromessa:

Fig. 1: Vaccine Effectiveness di mRNA-1273 (Spikevax) e BNT162b2 (Cominraty) contro l'infezione da COVID-19 (esito primario) e contro le ospedalizzazioni da COVID-19 (secondario) tra gli individui immunocompromessi

	No. of events		Rate (95 % CI) (per 1000 PYs)		HR mRNA-1273 vs BNT162b2		Follow-up time; days [IQR]		Median days to event [IQR]	
	mRNA-1273	BNT162b2	mRNA-1273	BNT162b2	HR (95 % CI)	P-value	mRNA-1273	BNT162b2	mRNA-1273	BNT162b2
Medically-attended COVID-19	617	840	25.82 (23.83–27.97)	30.98 (28.93–33.18)	0.83 (0.75–0.93)	0.001	159 [130–182]	158 [123–181]	114.00 [77.00–148.00]	111.00 [72.00–139.00]
COVID-19 hospitalization	90	125	3.66 (2.96–4.51)	4.68 (3.91–5.59)	0.78 (0.59–1.03)	0.082	160 [130–182]	159 [124–181]	101.00 [63.00–133.00]	110.50 [62.25–141.25]

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IQR, Interquartile range; PY, person-yea.



Nota. Figura pubblicata in Mues et al “Real-world comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 vaccines among immunocompromised adults identified in administrative claims data in the United States”, 4 September 2022, Vaccine <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.025>

L'efficacia clinica di Vaxzevria (ChAdOx1 nCov19) di AstraZeneca è stata valutata sulla base dello studio pivotal D8110C00001²³, studio di fase III randomizzato 2 a 1 in doppio cieco e controllato con placebo (17.662 soggetti trattati con Vaxzevria vs 8.550 con placebo), condotto negli Stati Uniti e in Perù, con follow-up di 12 mesi. Lo studio ha escluso i partecipanti con problemi cardiovascolari gravi e/o non controllati, con patologie gastrointestinali, epatiche, renali, endocrinologiche/metaboliche e neurologiche, nonché quelli con grave immunosoppressione, donne in gravidanza e partecipanti con una storia nota di infezione da SARS-CoV-2. Lo studio D8110C00001 ha mostrato un'efficacia del vaccino pari all'83,5% nei soggetti over 65:

Tab. 6. Efficacia di Vaxzevria contro la malattia sintomatica da COVID-19 nello studio D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Vaccine efficacy % (95% CI) ^b
	N	Number of COVID-19 cases ^a , n (%)	Incidence rate of COVID-19 per 1,000 person-years	N	Number of COVID-19 cases ^a , n (%)	Incidence rate of COVID-19 per 1,000 person-years	
Overall (age ≥18 years old)	17,662	73 (0.4)	35.69	8,550	130 (1.5)	137.23	74.0 (65.3, 80.5)
Age 18 to 64 years old	13,966	68 (0.5)	40.47	6,738	116 (1.7)	148.99	72.8 (63.4, 79.9)
Age ≥65 years old	3,696	5 (0.1)	13.69	1,812	14 (0.8)	82.98	83.5 (54.2, 94.1)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event;

CI = Confidence Interval.

^a Symptomatic COVID-19 requiring positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 respiratory sign or symptom, or at least 2 other systemic signs or symptoms, as defined in the protocol.

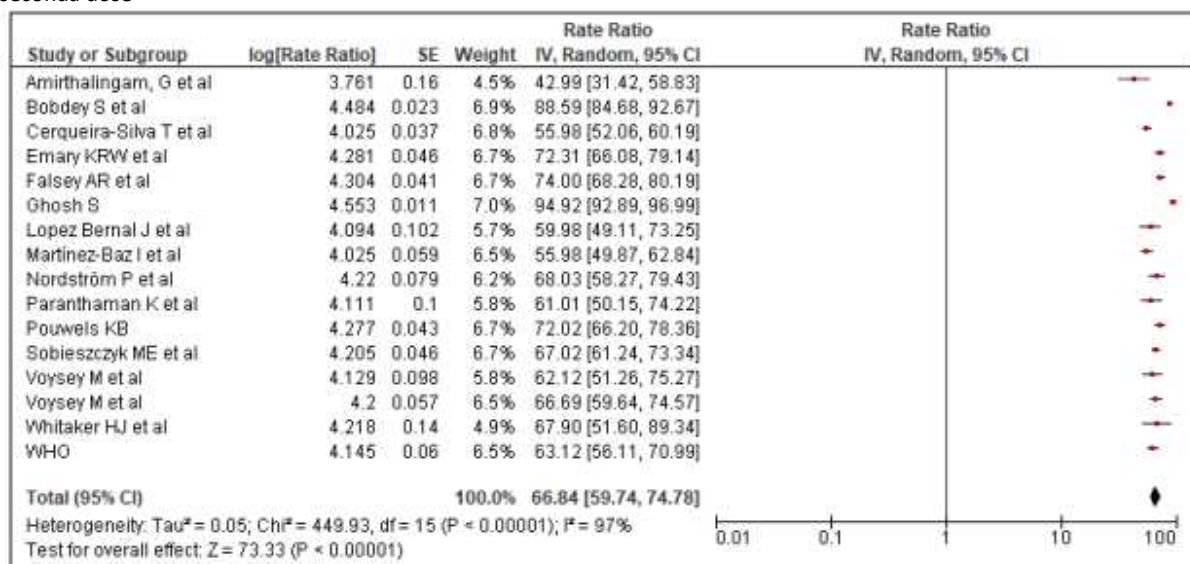
^b The confidence intervals were not adjusted for multiplicity.

Nota. Tabella pubblicata in Vaxzevria's Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>

Numerosi studi osservazionali hanno confermato l'efficacia del vaccino AstraZeneca anche nella popolazione reale, come ad esempio lo studio VIN-WIN (Gosh et al)¹⁹ effettuato sui dati di vaccinazione del personale sanitario e militare indiano. Le evidenze provenienti dai studi

real world sono state sintetizzate nella revisione sistematica condotta da Meo et al²⁰, di cui di seguito si riporta i risultati della metanalisi, che ha stimato un'efficacia del vaccino AstraZeneca pari a 66,8%, 95% CI (59,7 – 74,8) dopo la seconda dose:

Tab. 7. Efficacia del vaccino COVID-19 di Oxford-AstraZeneca nei confronti dei pazienti COVID-19 sintomatici dopo la seconda dose



Nota. Tabella pubblicata in Vaxzevria's Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>

In letteratura esistono anche evidenze di efficacia comparativa tra i vari vaccini anti-Covid. In particolare, lo studio di coorte prospettico ZOE COVID²¹ effettuato su dati riportati attraverso specifica app da 620.793 soggetti partecipanti, ha messo a confronto l'effectiveness contro le infezioni da Covid-19 nel tempo dei tre vaccini maggiormente utilizzati in Italia durante la fase massiva della campagna vaccinale: BNT162b2 di Pfizer, Spikevax (mRNA-1273) di Moderna e Vaxzevria (ChAdOx1 nCov19) di Astra Zeneca.

L'efficacia di BNT162b2 di Pfizer è risultata pari al 91,6%, 95% CI (90,7–92,4) a 1 mese dalla seconda dose, pari all' 82,1% (81,3 - 82,9) a 5 mesi, all'81,6% (80,8 - 82,4) a 6 mesi e 75,7% (73,4 – 77,7) a 8 mesi; L'efficacia di Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19) di Astra Zeneca è risultata pari all'83,1%, 95% CI (82,2–84,0) al 75,7% (74,9 – 76,4) a 5 mesi e del 75,2% (74,3-77,7) a 6 mesi, mentre l'efficacia di Spikevax (mRNA-1273) di Moderna era del 94,1%, (92, 3 – 95,0) ad 1 mese e dell'84,3% (81,2 - 86,9) a 5 mesi (vedi fig.2)

Per ciascun vaccino è stato osservato un maggior calo di efficacia nei soggetti di età pari o superiore a 55 anni rispetto a quelli di età inferiore a 55 anni e nei soggetti con co-morbidità rispetto a quelli senza co-morbidità.

Fig.2: Efficacia del ciclo di vaccinazione primaria contro le infezioni nel tempo, in generale (A) e in base all'età (B) e alla presenza di comorbidità (C). I grafici rappresentano la riduzione del rischio di infezione del gruppo vaccinato rispetto al gruppo non vaccinato, per tipo di vaccino e mesi dalla vaccinazione. Le linee tratteggiate indicano gli IC al 95%.

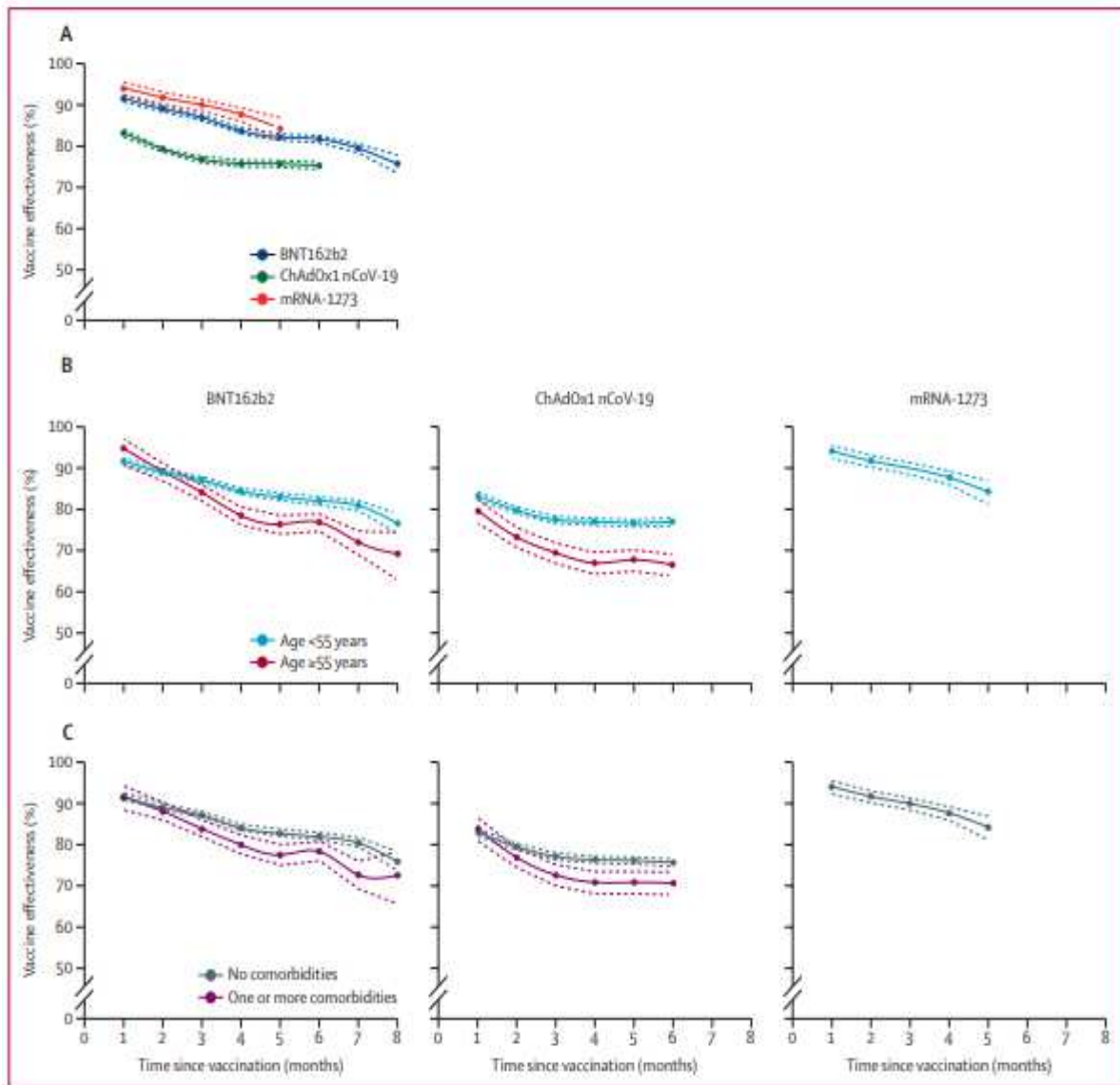


Figura pubblicata in Menni C, May A, Polidori L, Louca P, Wolf J, Capdevila J, Hu C, Ourselin S, Steves CJ, Valdes AM, Spector TD. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. Lancet Infect Dis. 2022 Jul;22(7):1002-1010

Per quanto riguarda i due vaccini introdotti più tardivamente e utilizzati solo marginalmente nella fase massiva della campagna vaccinale in Italia, ovvero il vaccino a vettore virale JCOVden di Johnson & Johnson e il vaccino a subunità proteica Nuvaxovid di Novavax, le evidenze più robuste derivano dai trial registrativi.

Per quanto riguarda il vaccino JCOVden, lo studio di fase 3 COV3009²² multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto in Nord America e America Latina, Africa, Europa e Asia per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità

di 2 dosi di JCOVDEN con un intervallo di 56 giorni. Nella fase in doppio cieco dello studio sono stati randomizzati 31.300 individui. In totale, 14.492 (46,3%) sono stati inclusi nella popolazione di efficacia per-protocollo (7484 individui hanno ricevuto JCOVDEN e 7008 hanno ricevuto placebo). I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 36 giorni (range: 0-172 giorni) dopo la vaccinazione. Di seguito si riportano i dati di efficacia del vaccino JCOVDEN nei confronti delle infezioni sintomatiche pari al 75,2%, IC95% (54,6 -87,3) e sulla malattia grave 100% (32,6 -100,0):

Tab. 8. Efficacia di JCOVDEN contro la malattia sintomatica da COVID-19 nello studio COV3009

Endpoint	JCOVDEN N=7484 ^c		Placebo N=7008 ^c		% Vaccine Efficacy (95% CI) ^d
	COVID-19 Cases (n)	Person- Years	COVID-19 Cases (n)	Person- Years	
Symptomatic COVID-19	14	1730.0	52	1595.0	75.2 (54.6; 87.3)
Severe COVID-19	0	1730.7	8 ^e	1598.9	100 (32.6; 100.0)

^a Symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and at least 1 respiratory sign or symptom or 2 other systemic signs or symptoms, as defined in the protocol.

^b Final determination of severe COVID-19 cases was made by an independent adjudication committee, who also assigned disease severity according to the definition per FDA guidance.

^c Per-protocol efficacy population.

^d Confidence intervals were adjusted to implement type I error control for multiple testing.

^e Of the 8 participants with severe disease, 1 was admitted to an intensive care unit.

Nota. Tabella pubblicata in JCOVDEN's Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>

Per quanto riguarda il vaccino a subunità proteica Nuvaxovid di Novavax, l'efficacia clinica, la sicurezza e l'immunogenicità di Nuvaxovid sono in corso di valutazione in due studi pivotal di Fase 3, controllati con placebo, controllati con placebo, lo Studio 1 (2019nCoV-301) condotto in Nord America e lo Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito. Nello Studio 1 (2019nCoV-301), che prevedeva un follow-up di 24 mesi, la popolazione di analisi dell'efficacia per-protocollo [PP-EFF]) comprendeva 25.452 partecipanti che hanno ricevuto Nuvaxovid (n = 17.312) o placebo (n = 8.140). I dati di efficacia derivanti dall'analisi ad interim sono pari al 90,4 %, 95% IC (82,9 -94,6):

Tab. 9. Efficacia di Nuvaxovid contro la malattia sintomatica da COVID-19 nello Studio 1 (2019nCoV-301)

Subgroup	Nuvaxovid			Placebo			% Vaccine Efficacy (95% CI)
	Partici-pants N	COVID-19 cases n (%) ²	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ²	Partici-pants N	COVID-19 cases n (%) ³	Incidence Rate Per Year Per 1,000 People ²	
Primary efficacy endpoint							
All participants	17,312	14 (0.1)	3.26	8,140	63 (0.8)	34.01	90.4% (82.9, 94.6) ^{3,4}

¹ VE evaluated in participants without major protocol deviations, who are seronegative (for SARS-CoV-2) at baseline and do not have a laboratory confirmed current SARS-CoV-2 infection with symptom onset up to 6 days after the second dose, and who have received the full prescribed regimen of trial vaccine.

² Mean disease incidence rate per year in 1,000 people.

³ Based on log-linear model of PCR-confirmed COVID-19 infection incidence rate using Poisson regression with treatment group and age strata as fixed effects and robust error variance, where $VE = 100 \times (1 - \text{relative risk})$ (Zou 2004).

⁴ Met primary efficacy endpoint criterion for success with a lower bound confidence interval (LBCI) > 30%. at the planned primary confirmatory analysis

Nota. Tabella pubblicata in Nuvaxovid's Epar Product Information - Summary of Product Characteristics (annex I), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>

Dati di efficacia simili provengono dall'analisi ad interim dello Studio 2 (2019nCoV-302) condotto nel Regno Unito²³.

Secondo la revisione sistematica Cochrane di Grana et al (2022)²⁴, che ha incluso 41 RCT che hanno valutato 12 diversi vaccini, indica evidenze robuste (High-certainty evidence) riguardo l'efficacia di BNT162b2 (BioNtech/Pfizer), mRNA-1273 (ModernaTx), ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) nella riduzione l'incidenza di COVID-19 sintomatico rispetto al placebo (vaccine efficacy : BNT162b2: 97,84%, 95% CI da 44,25% a 99,92%; 2 RCT, 44.077 partecipanti; mRNA-1273: 93,20%, 95% CI 91,06% - 94,83%; 2 RCT, 31.632 partecipanti; ChAdOx1: 70,23%, 95% CI 62,10% - 76,62%; 2 RCT, 43.390 partecipanti).

La revisione sistematica indica evidenze robuste (High-certainty evidence) riguardo l'effetto di ampia magnitudine di BNT162b2 (BioNtechPfizer), mRNA-1273 (ModernaTx) nella riduzione dell'incidenza di malattia grave Covid-19 correlata rispetto al placebo: (vaccine efficacy : BNT162b2: 95.70%, 95% CI 73.90% to 99.90%; 1 RCT, 46,077 partecipanti; mRNA-1273: 98.20%, 95% CI 92.80% to 99.60%; 1 RCT, 28,451 partecipanti).

Tuttavia la stessa revisione sistematica indica che il grado di certezza riguardante l'efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione rispetto al placebo dell'incidenza di mortalità per tutte le cause risulta di livello basso. Si riportano di seguito le tabelle di Summary of findings secondo la metodologia GRADE riguardante l'efficacia di di BNT162b2 (BioNtechPfizer), mRNA-1273 (ModernaTx).

Summary of findings 1. BNT162b2 – Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma compared to placebo for vaccination against COVID-19^a

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with BNT162b2				
Confirmed SARS-CoV-2 infection	Outcome not yet measured or reported					
Confirmed symptomatic COVID-19 ^b	3923 per 100,000	85 per 100,000 (3 to 2187)	VE 97.84 (44.25 to 99.92)	44,077 (2 RCT) ^c	⊕⊕⊕⊕ High^d	—
Severe or critical COVID-19 ^e	100 per 100,000	4 per 100,000 (0 to 26)	VE 95.70 (73.90 to 99.90)	46,077 (1 RCT) ^f	⊕⊕⊕⊕ High	—
All-cause mortality ^g	64 per 100,000	68 per 100,000 (33 to 142)	RR 1.07 (0.52 to 2.22)	43,847 (1 RCT) ^f	⊕⊕⊕⊕ Low^h	2 additional studies (Frenck 2021 (adolescents aged 12–15 years); Walsh 2020 (adults aged 18–85 years)) reported this outcome in 2302 participants (1131 versus 1129 participants and 24 versus 18 participants in the BNT162b2 versus placebo groups, respectively). There were no events in either group and the trials did not contribute to the effect estimate.

Summary of findings 2. mRNA-1273 – ModernaTX compared to placebo for vaccination against COVID-19^a

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mRNA-1273				
Confirmed SARS-CoV-2 infection ^b	8957 per 100,000	2394 per 100,000 (997 to 5749)	VE 73.27 (35.82 to 88.87)	31,632 (2 RCT) ^c	⊕⊕⊕○ Moderated, ^e	Substantial heterogeneity (I ² = 66%) between included studies: Ali 2021 (adolescents aged 12–17 years, median 2.3 months' follow-up);
Confirmed symptomatic COVID-19 ^b	4939 per 100,000	336 per 100,000 (255 to 442)	VE 93.20 (91.06 to 94.83)	31,632 (2 RCT) ^c	⊕⊕⊕⊕ High^d	VE 55.7% (95% CI 16.8 to 76.4), n = 3181; El Sahly 2021 (adults aged 18–95 years, 5.3 months' follow-up); VE 82% (95% CI 79.5 to 84.2), n = 28,451
Severe or critical COVID-19 ^f	748 per 100,000	13 per 100,000 (3 to 54)	VE 98.20 (92.80 to 99.60)	28,451 (1 RCT) ^g	⊕⊕⊕⊕ High^d	—
All-cause mortality ^f	106 per 100,000	112 per 100,000 (57 to 222)	RR 1.06 (0.54 to 2.10)	30,346 (1 RCT) ^g	⊕⊕○○ Low^h	1 additional trial: (Ali 2021 (adolescents aged 12–17 years)) reported on this outcome in 3726 participants (2486 mRNA-1273 and 1240 placebo). There were no events in either group and the trial did not contribute to the pooled effect estimate

Fig. 3: Summary of findings secondo la metodologia GRADE riguardante l'efficacia di di BNT162b2 (BioNtechPfizer), mRNA-1273 (ModernaTx) riportati nella revisione sistematica Cochrane di Grana et al (2022). Figura pubblicata in Graña C et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Dec 7;12(12):CD015477

1.3 Sicurezza dei vaccini anti-COVID 19

Le evidenze derivanti da trial randomizzati riguardanti la safety dei vaccini anti-Covid19, come sintetizzato nella revisione sistematica Cochrane di Grana et al (2022), sono risultati insufficienti per determinare possibili differenze rispetto al placebo, in quanto la durata degli studi randomizzati è risultata troppo breve per identificare differenze statisticamente significative nel numero di eventi avversi gravi (SAEs) a bassa frequenza:

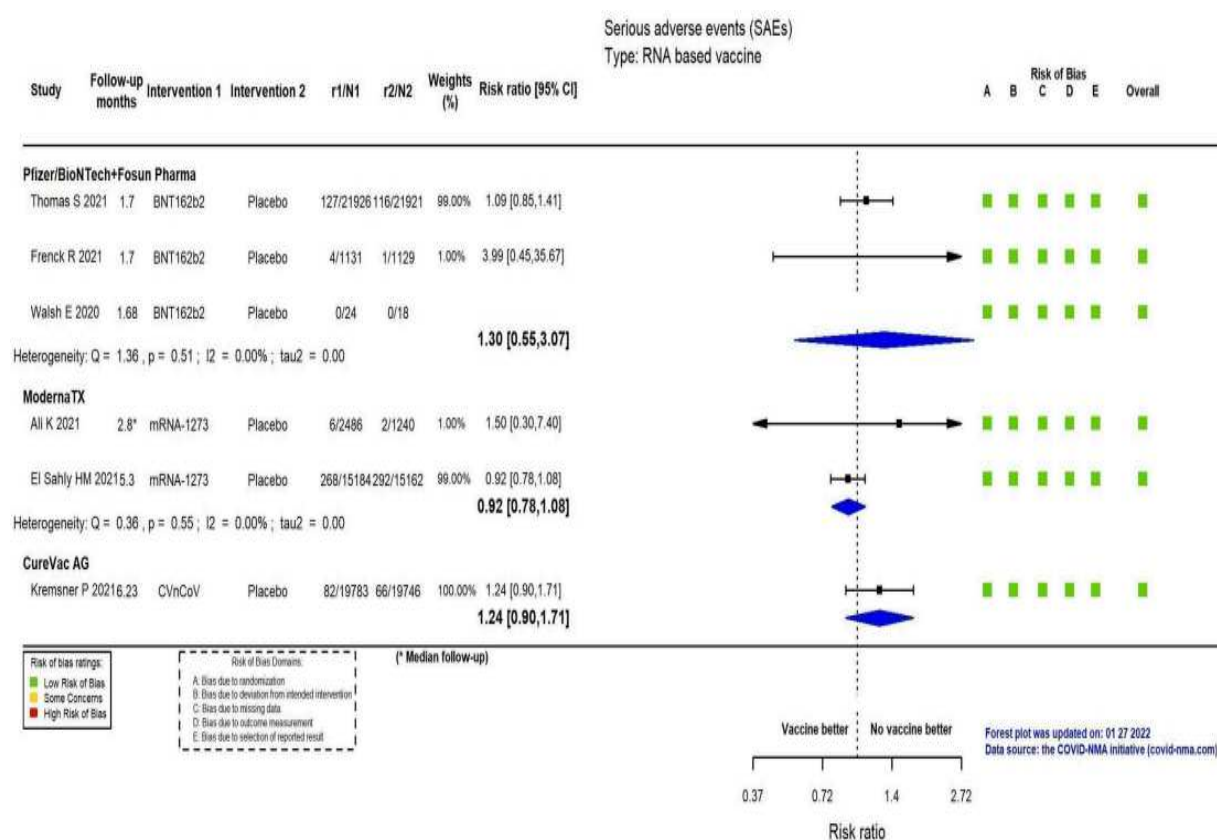


Fig.4: Forest plot degli eventi avversi seri (SAEs) per tipologia di vaccino riportati nella revisione sistematica Cochrane di Grana et al (2022). Figura pubblicata in Graña C et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Dec 7;12(12):CD015477

Visto i limiti delle informazioni derivanti dai trial registrativi, è stato fondamentale da parte delle agenzie regolatorie la raccolta di evidenze riguardanti la safety dei vaccini COVID-19 nella fase post-marketing. Nel novembre 2020, prima che venissero autorizzati i primi vaccini, l'agenzia europea dei medicinali (EMA) e le autorità nazionali competenti negli Stati membri dell'UE hanno pubblicato un piano di monitoraggio della sicurezza dedicato ai vaccini COVID-19, in base al quale è stato in primo luogo richiesto agli sviluppatori vaccini COVID-

19 di fornire piani di gestione del rischio (RMP) e rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). Ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) è stato inoltre richiesto di fornire rapporti sintetici mensili sulla sicurezza (SSR) per almeno 6 mesi dopo l'autorizzazione di un vaccino COVID-19 per assicurare un frequente monitoraggio della sicurezza sia sulla base di evidenze provenienti dalla letteratura pubblicata che da quelle derivanti dall'uso dei vaccini nella pratica clinica reale.

La frequenza di presentazione delle SSR è stata successivamente ridotta una volta che sono stati resi disponibili più dati. In totale, sono stati valutati da EMA 56 SSR per tutti i vaccini COVID-19 autorizzati fino a dicembre 2022. Nel corso del 2021 e 2022, la banca dati UE delle sospette ADR, EudraVigilance, ha ricevuto 2,8 milioni di rapporti di sicurezza su casi individuali (ICS), milioni di segnalazioni di sicurezza su casi individuali (ICSR) relative ai vaccini COVID-19, quasi 4.000 ogni giorno. Inoltre, a seguito di un accordo con il Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è stato possibile da parte di EMA l'accesso ai rapporti sulle ADR degli Stati membri dell'OMS come fonte aggiuntiva di informazioni sulla sicurezza. In aggiunta alle informazioni derivanti dalla segnalazione spontanea di ADR, sono stati effettuati studi farmaco-epidemiologici real world (RWE) al fine di integrare il monitoraggio intensivo della sicurezza dei vaccini COVID-19, aiutando a caratterizzare ulteriormente i problemi di sicurezza emergenti²⁵. Tra il 2020 e il 2022, EMA ha affidato 11 progetti di ricerca COVID-19 a consorzi specializzati in ricerca osservazionale. Uno di questi progetti, ACCESS (vACCine Covid-19 monitoring readinESS)²⁶, commissionato nel maggio 2020, ha raccolto dati sui tassi di incidenza di eventi avversi di speciale interesse (AESIs), quali in particolare miocardite/pericardite e trombosi con trombocitopenia (TTS). Altri studi hanno valutato l'impatto dei trattamenti per COVID-19 nelle donne in gravidanza.

Per quanto riguarda l'Italia, dall'inizio della campagna vaccinale a fine 2022 sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 140.595 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 144.354.770 dosi di vaccino somministrate in Italia, con un tasso di segnalazione di 97 ogni 100.000 dosi somministrate²⁷. La distribuzione delle segnalazioni di ADR per tipologia di vaccino è riportata nella seguente tabella estratta dal Rapporto Sorveglianza Vaccini Covid di AIFA (i dati relativi ai vaccini monovalenti e bivalenti sono stati considerati cumulativamente per Comirnaty e Spikevax):

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

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

Tab.10: Numero di segnalazioni spontanee di reazioni avverse per tipologia di vaccino riportati nel Rapporto Sorveglianza Vaccini Covid di AIFA. Figura pubblicata in [Vaccini COVID-19 | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19). Accessed December 27, 2023. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>

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

Una serie di effetti collaterali segnalati con la vaccinazione COVID-19 ha attirato l'attenzione del pubblico. Alcuni di questi, come anafilassi, sindrome di Guillain-Barré, TTS, miocardite e pericardite, sono considerati eventi avversi di particolare interesse (AESIs).

In particolare, un incremento del tasso di incidenza di miocardite e pericardite è stato osservato in correlazione all'utilizzo di vaccini a m-RNA in alcuni sottogruppi di popolazione, mentre casi di TTS sono stati riportati nell'utilizzo di vaccini a vettore virale.

Nello studio self-controlled case series di Patone et al pubblicato su Nature Medicine²⁸, è stato evidenziato un rapporto di rischio incrementato (IRR) per miocardite pari a 9.84 (95% CI 2.69, 36.03) per la seconda dose di mRNA-1273 (ModernaTx). Il rischio di miocardite correlato alla somministrazione della seconda dose di mRNA-1273 (ModernaTx) appare in particolare incrementato nella popolazione con età inferiore ai 40 anni (IRR 20.71, 95% CI 4.02, 106.68). Inoltre, è stato osservato un incremento statisticamente significativo dell'IRR per aritmia cardiaca associato alla seconda dose di mRNA-1273 (ModernaTx). Mentre per alcuna

tipologia o dose vaccinale sono state osservate variazioni statisticamente significative dell'IRR per pericardite. Lo studio evidenzia rapporti di rischio incrementati per miocardite, pericardite e per aritmia cardiaca associati alla diagnosi di infezione da SARS- Cov-2, confermando una correlazione statisticamente significativa della stessa malattia da SARS- Cov-2 a eventi di miocardite, pericardite e aritmia cardiaca:

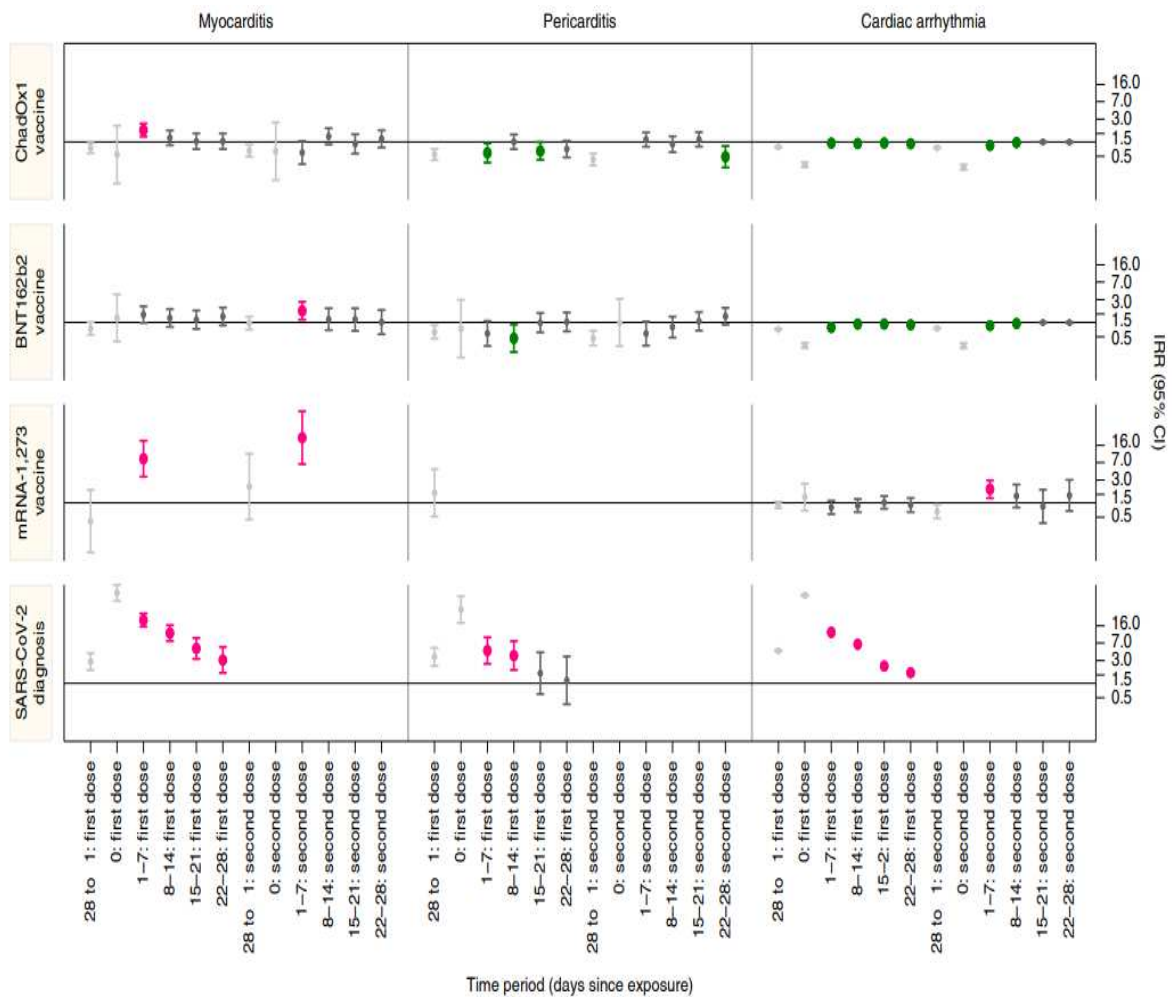


Fig.5: Rapporti di rischio incrementato (IRR) per tipologia di vaccino nello studio Patone et. Al. Figura pubblicata in Patone M, et al.. *Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection.* Nat Med. 2022 Feb;28(2):410-422

Nello studio di Patone et al oltre alla misura di rischio relativo IRR è stata fornita anche una misura di rischio assoluto in termini di numero di esposizioni necessarie per il verificarsi di un evento e il numero di eventi in eccesso per 1 milione di esposti:

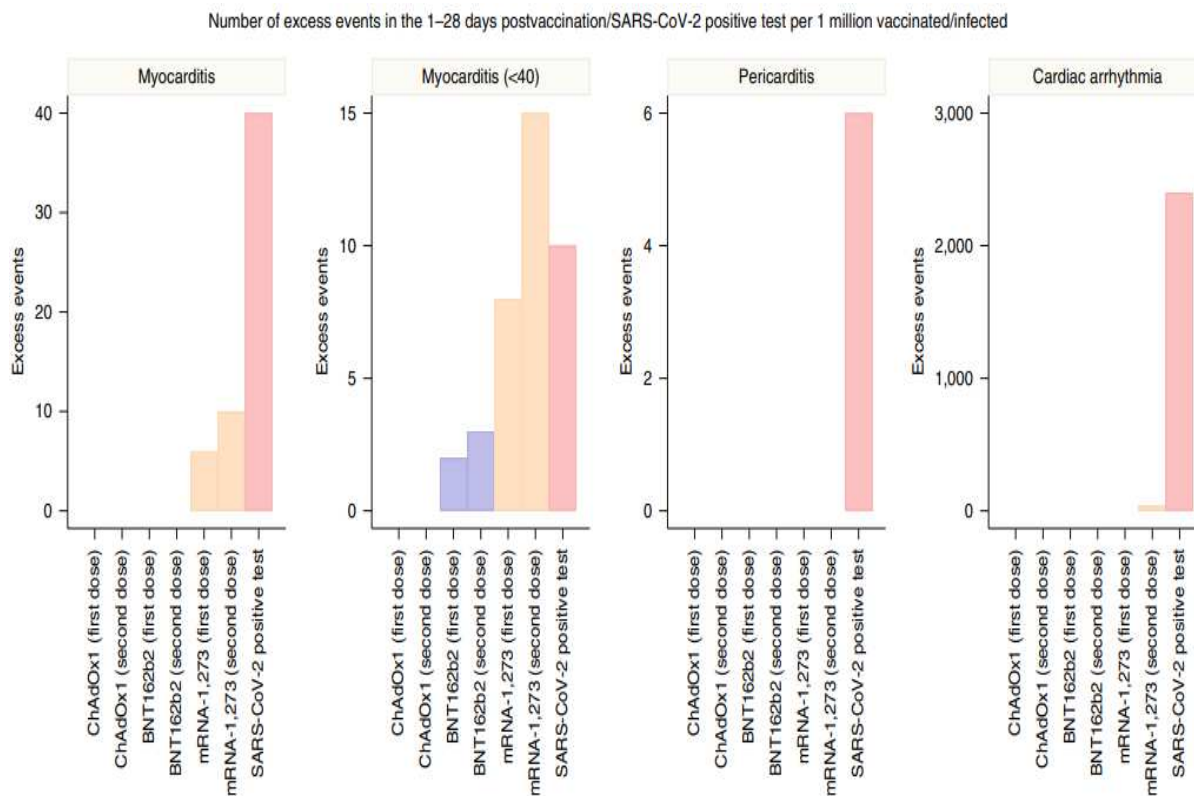


Fig.6: Numero di eventi in eccesso per 1 milione di esposti per tipologia di vaccino nello studio Patone et. Al. Figura pubblicata in Patone M, et al.. *Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection.* Nat Med. 2022 Feb;28(2):410-422

Nel marzo 2021, diversi Paesi europei, tra cui Norvegia, Finlandia e Danimarca, hanno sospeso l'uso del vaccino ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) a causa di preoccupazioni derivanti da segnalazioni di casi di patologie tromboemboliche insolite e complesse con patologia tromboembolica insolita e complessa con trombocitopenia (TTS).

Lo studio self-controlled case series analysis di Berild et al²⁹ condotto su dati a livello individuale provenienti dai registri nazionali di Norvegia, Finlandia e Danimarca ha osservato un aumento del tasso di contatti ospedalieri a causa di disturbi della coagulazione e malattie cerebrovascolari, in particolare per trombocitopenia e trombosi venosa cerebrale, in seguito alla vaccinazione con ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca). Anche se l'aumento dei tassi di diversi esiti tromboembolici e trombocitopenici in seguito alla vaccinazione con BNT162b2 (BioNtechPfizer) e mRNA-1273 (ModernaTx) è risultato statisticamente significativo, questi aumenti sono stati inferiori a quelli osservati dopo la vaccinazione con AZD1222. Nel periodo di rischio di 28 giorni successivo alla vaccinazione con ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca),

nello studio Berild et al è stato osservati un RR combinato per ricoveri/accessi al pronto soccorso di 2,01 (95% CI, 1,75-2,31) per i disturbi della coagulazione e di 4,29 (95% CI, 2,96-6,20) per la trombocitopenia e 12,04 (95% CI, 5,37-26,99) per la trombosi venosa cerebrale (CVT) nel periodo di rischio di 28 giorni successivo alla vaccinazione con con ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca) rispetto al periodo di controllo precedente alla vaccinazione. Nelle analisi stratificate, l'aumento del rischio è risultato maggiore nelle coorti di nascita più giovani.

2. METODI

2.1 Obiettivi e conduzione della ricerca

Nonostante l'ampia letteratura a supporto della dimostrazione di efficacia e sicurezza dei vaccini anti-Covid 19, con robuste evidenze derivanti sia da trial randomizzati che da studi osservazionali real-world, permangono alcune aree di incertezza residua.

I trial randomizzati hanno fornito evidenze robuste di efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione rispetto al placebo dell'incidenza di infezione sintomatica da SARS- Cov-2 e, in particolare, nella riduzione rispetto al placebo dell'incidenza di malattia grave covid-correlata, tuttavia il grado di certezza riguardante l'efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione rispetto al placebo dell'incidenza di mortalità risulta di livello basso, a causa della limitata durata e dimensione campionaria di questi studi, non in grado di rilevare un numero di eventi necessario per evidenziare differenze significative rispetto al placebo.

Gli studi di popolazione osservazionali di ampie dimensioni effettuati nella fase post-registrativa su database sanitari si sono focalizzati generalmente sulla mortalità covid-correlata, misurata secondo la regola dei 28 giorni, ovvero considerando morti covid-correlate tutte quelle intercorse entro 28 giorni dalla data di positività ad un Covid-19 PCR test. Tuttavia, tale metodologia di misurazione della mortalità covid-correlata è considerata da alcuni autori controversa e a rischio di bias da misclassificazione.

In questo lavoro di tesi la mortalità covid-correlata è stata invece misurata *sulla base dei certificati di morte disponibili nel Registro nominale delle cause di morte di ATS Bergamo*.

Obiettivo primario di questo lavoro di tesi è stato misurare l'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sulla popolazione adulta dell'ATS di Bergamo (959.001 assistiti) in termini di

riduzione del tasso di incidenza (IR) di mortalità covid-correlata (definita sulla base dei certificati di morte) rispetto alla coorte di popolazione non vaccinata.

Obiettivo secondario del lavoro di tesi è stato misurare l'outcome su cui ci sono minori evidenze in letteratura, ovvero la mortalità per tutte le cause, anche in questo caso in termini di riduzione del tasso di incidenza (IR) nella popolazione vaccinata rispetto alla coorte di popolazione non vaccinata. Come obiettivi secondari dello studio sono stati inoltre misurati in maniera comparativa fra popolazione vaccinata vs popolazione non vaccinata i seguenti outcome:

- ospedalizzazione covid-correlata
- ospedalizzazione per tutte le cause
- incidenza di eventi avversi di particolare interesse AESI (miocardite, pericardite, endocardite, trombosi venose)
- adesione alla campagna vaccinale

La data di inizio del follow-up è stata identificata con il 24/01/2021, giorno in cui i primi soggetti vaccinati hanno ricevuto l'immunizzazione completa con ciclo primario (sette giorni dopo la somministrazione della seconda dose), mentre la data di chiusura del follow-up è stata individuata nel 31/12/2021.

I soggetti sono stati classificati come vaccinati *al termine di sette giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del ciclo primario* per ciascuna tipologia di vaccino.

Sono stati identificati 4 sottogruppi di soggetti vaccinati sulla base del vaccino ricevuto (BNT162b2/Pfizer, mRNA-1273/Moderna, ChAdOx1/AstraZeneca, JCOVden/Janssen). Ciascun sottogruppo è stato confrontato sia in termini di tassi di incidenza per mortalità covid-correlata che in termini di tassi di incidenza per mortalità per tutte le cause rispetto alla coorte dei non vaccinati.

I tassi di incidenza (IR), sia relativamente alla mortalità covid-correlata che alla mortalità per tutte le cause sono stati calcolati in primo luogo attraverso un *modello di analisi a coorte fissa* in cui è stato considerato per ogni singolo soggetto lo stato di vaccinato/ non vaccinato non variabile nel tempo, includendo al denominatore dell'IR dei vaccinati i person days a partire dalla data di completamento del ciclo vaccinale primario (settimo giorno dopo l'ultima dose del ciclo primario) fino all'evento o fine follow-up (person days vaccinati) e al denominatore dei non vaccinati i person days *esclusivamente dei soggetti che non si sono mai vaccinati nel periodo di osservazione* a partire dalla data di inizio follow-up fino alla data di evento o fine follow-up (person days non vaccinati) :

$$IR_{\text{vaccinati}} = \text{n.eventi} / \text{person days vaccinati}$$

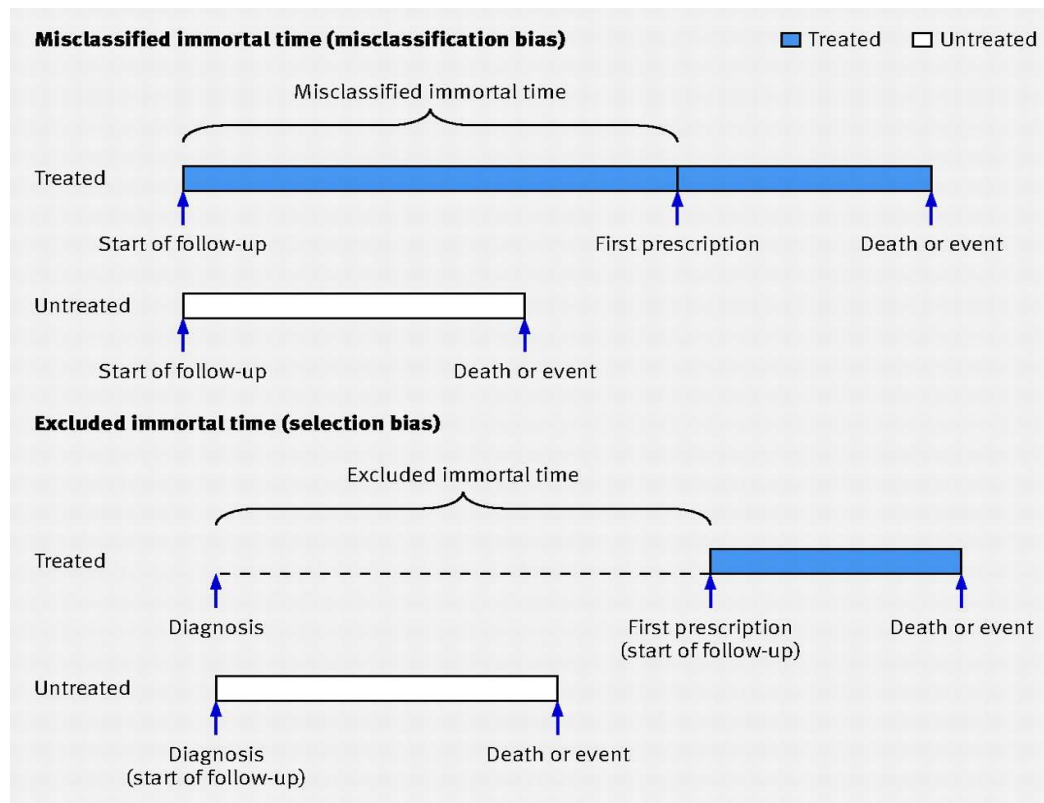
$$IR_{\text{non vaccinati}} = \text{n.eventi} / \text{person days non vaccinati}$$

Tuttavia, al fine di correggere sia per immortal time bias da misclassificazione che per immortal time bias da esclusione (vedi fig.7)^{30,31}, è stata condotta l'analisi anche secondo un *modello a coorte variabile*, in cui ogni singolo soggetto è stato considerato non vaccinato fino alla data di completamento del ciclo vaccinale primario, includendo al denominatore dell'IR dei vaccinati i person days a partire dalla data di completamento del ciclo vaccinale primario (settimo giorno dopo la seconda dose) fino all'evento o fine follow-up (person days vaccinati) e al denominatore dei non vaccinati i person days dei soggetti che non si sono mai vaccinati nel periodo di osservazione, a partire dalla data di inizio follow-up fino alla data di evento o fine follow-up (person days non vaccinati), *più i person days dei soggetti che si sono vaccinati nel periodo precedente alla data di completamento del ciclo di vaccinazione* (person days pre-vaccinazione):

$$IR_{\text{vaccinati}} = \text{n.eventi} / \text{person days vaccinati}$$

$$IR_{\text{non vaccinati}} = \text{n.eventi} / \text{person days non vaccinati} + \text{person days pre-vaccinazione}$$

Fig.7: L'immortal time bias viene introdotto negli studi di coorte quando il periodo di tempo immortale viene erroneamente attribuito al gruppo trattato attraverso un'analisi a tempo fisso (in alto) o escluso dall'analisi perché l'inizio del follow-up per il gruppo trattato è definito dall'inizio del trattamento ed è, per disegno, successivo a quello del gruppo non trattato (in basso).



Nota. Figura pubblicata in Lévesque LE, et al. *Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes*. BMJ. 2010 Mar 12;340:b5087.

Il modello a coorte variabile è maggiormente in linea con approcci di Target Trial Emulation (TTE) Framework, sviluppati per correggere l'immortal time bias (es. cloning, sequencing trials)^{32,33}, pur essendo rispetto a quest'ultimi molto semplificato da un punto di vista analitico. Al fine di identificare possibili effetti derivanti dalle caratteristiche dei soggetti in studio gli outcome di efficacia sono stati stratificati per sesso e per età ed è stata analizzata la sopravvivenza attraverso la regressione di Cox. L'analisi comparativa sugli outcome di sopravvivenza è stata condotta sui dati relativi al periodo di osservazione 24 gennaio 2021 – 31 dicembre 2021, anno in cui si è svolta la campagna di vaccinazione massiva con la somministrazione del ciclo vaccinale primario.

Come ulteriori endpoint di efficacia della vaccinazione anti-Covid19 nella popolazione adulta di ATS Bergamo, nel periodo 24 gennaio 2021 – 31 dicembre 2021, sono stati misurati, *esclusivamente secondo il modello a coorte variabile*, i seguenti endpoint:

- riduzione del tasso di incidenza (IR) di *ospedalizzazione covid-correlata* nella corte dei vaccinati con ciclo primario vs non vaccinati
- riduzione del tasso di incidenza (IR) di *ospedalizzazione per tutte le cause* nella corte dei vaccinati con ciclo primario vs non vaccinati

È stato considerato solo il primo evento di ospedalizzazione. Tuttavia, nel caso di paziente ricoverato sia prima che dopo la data di completamento della vaccinazione è stato considerato il primo evento per entrambi i casi.

Le ospedalizzazioni covid-correlate sono state identificate sulla base dei seguenti codici patologia ricercati nelle Schede di Dimissione Ospedaliera- SDO (nelle sezioni diagnosi principale, diagnosi secondaria 1 e 2):

- 043.11 Malattia da SARS conclamata
- 480.41 Polmonite COVID-19 virus identificato
- 518.91 ARDS in COVID-19 virus identificato
- 518.92 ARDS in COVID-19 virus non identificato

Per quanto riguarda la misurazione della safety dei vaccini anti-Covid19, l'analisi si è focalizzata sugli eventi avversi emersi nell'ambito del monitoraggio post-registrativo come di particolare interesse (AESI), ovvero sugli eventi di miocardite, il cui rapporto di rischio è risultato incrementato in particolare in associazione alla seconda dose di mRNA-1273/Moderna, pericardite ed endocardite, nonché sugli eventi trombotici venosi, emersi nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza e in letteratura (in particolare la trombosi con

sindrome da trombocitopenia (TTS) in correlazione con utilizzo del vaccino a vettore virale ChAdOx1/AstraZeneca.

Gli AESIs sono stati identificati sulla base del codice ICD-9 dal flusso SDO dei ricoveri. Sono stati raccolti dai codici diagnosi delle SDO (diagnosi primaria e – diagnosi secondaria), il numero di:

- Miocarditi (codice ICD9-CM 422.x)
- Pericarditi (codice ICD9-CM 420.x)
- Endocarditi (codice ICD9-CM 421.x)
- Trombosi
 - o codice ICD9-CM 325 e 4376: “Flebite e tromboflebite dei seni venosi intracranici”
 - o codice ICD9-CM 415.1: “Embolia polmonare e infarto polmonare”
 - o codice ICD9-CM 452 e 453: “Embolia e trombosi di altre vene”

La valutazione della sicurezza dei vaccini anti-Covid19 è stata condotta secondo i seguenti due approcci:

- Approccio 1

Secondo un disegno “prima e dopo”, gold standard nella valutazione della safety dei vaccini, sono stati confrontati i ricoveri di tutta la popolazione in provincia di BG negli anni 2020 (quando tutta la popolazione non era vaccinata) vs 2021 e 2022, (quando quasi tutta la popolazione era stata vaccinata) al fine di individuare differenze significative nell’incidenza dei principali AESI.

- Approccio 2

Sulle medesime coorti identificate sulla base del modello a coorte variabile per l’analisi di efficacia, è stata eseguita un’analisi tempo-dipendente comparativa fra la popolazione vaccinata vs non vaccinata rispetto agli outcome AESI (considerando come outcome dell’analisi di sopravvivenza il primo AESI registrato nella SDO).

Oltre all’analisi sui flussi SDO, è stato interrogato il database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza per la ricerca di segnalazioni spontanee di miocardite, pericardite e TTS riguardanti assistiti della ATS di Bergamo. Per tutte le segnalazioni spontanee di AESI identificati nel periodo di osservazione è stata verificata la presenza di valutazione del nesso di causalità o imputabilità con la vaccinazione (es. Naranjo, Karch)³⁴ da parte della rete dei centri regionali di farmacovigilanza coordinata da AIFA. Non essendo utilizzabili gli

algoritmi standard per la valutazione del nesso di causalità^{35,36}), in particolare per quanto riguarda la non applicabilità ai vaccini del de-challenge (sospensione della terapia) e in parte del re-challenge (reintroduzione della terapia), l'analisi dell'imputabilità per i vaccini è focalizzata sulla valutazione dell'intervallo temporale tra AESI e somministrazione di vaccino e sulla presenza/assenza di cause alternative (patologie e farmaci concomitanti)³⁷.

Non è stato possibile effettuare analisi di costo/efficacia e costo/utilità dei vaccini anti-Covid19, non essendo pubblicamente disponibile il costo a carico SSN di questi prodotti (oggetto di procedura negoziale a livello della Commissione Europea), tuttavia è stata effettuata un'analisi dei costi comparativa fra il modello vaccinale centralizzato su grandi Hub che ha dominato la fase massiva della campagna vaccinale (2021) con il modello vaccinale decentrato di prossimità (farmacie, MMG) con una stima dell'impatto sul budget SSN che avrebbe una transizione, completa e a parità di volumi, dal modello centralizzato ospedaliero ad un modello di vaccinazione diffuso sul territorio.

Il protocollo di ricerca del lavoro di dottorato è stato formalmente notificato al Comitato Etico competente (Comitato Provinciale presso ASST Papa Giovanni XXIII ora confluito nel Comitato Etico Territoriale Lombardia 6) che ha espresso parere positivo allo svolgimento dello studio in data 14/06/2022.

2.2 Disegno dello studio ed endpoint misurati

Si tratta di uno studio osservazionale di coorte longitudinale su database sanitario amministrativo (DSA), in cui il periodo di osservazione si estende dalla data in cui primi soggetti in Lombardia hanno ricevuto l'immunizzazione da ciclo primario, 24/01/2021, fino al 31/12/2021.

La popolazione in studio comprende una coorte di 959.001 assistiti, che costituiscono il totale dei soggetti con più di 17 anni assistiti da ATS Bergamo alla data di inizio dello studio.

Sono state identificate 5 sotto-corti sulla base dello stato vaccinale e della tipologia di vaccino utilizzato:

- gruppo vaccinati con BNT162b2/Pfizer (494.172 soggetti)
- gruppo vaccinati con mRNA-1273/Moderna (141.906 soggetti)
- gruppo vaccinati con ChAdOx1/AstraZeneca (140.754 soggetti)
- gruppo vaccinati con JCOVden/Janssen (35.910 soggetti)
- gruppo non vaccinati (146.184 soggetti)

I 4 gruppi di soggetti vaccinati sono stati confrontati con il gruppo dei soggetti non vaccinati rispetto al seguente endpoint primario di effectiveness:

- riduzione del tasso di incidenza della mortalità covid-correlata – Incidence Rate Ratio (IRR) o vaccine effectiveness (1-IRR) per mortalità covid-correlata

Come endpoint secondari sono stati misurati:

- riduzione del tasso di incidenza della mortalità per tutte le cause – Incidence Rate Ratio (IRR) o vaccine effectiveness (1-IRR) per mortalità per tutte le cause
- riduzione del tasso di incidenza di ospedalizzazione covid-correlata – Incidence Rate Ratio (IRR) o vaccine effectiveness (1-IRR) per ospedalizzazione covid-correlata
- riduzione del tasso di incidenza di ospedalizzazione per tutte le cause – Incidence Rate Ratio (IRR) o vaccine effectiveness (1-IRR) per ospedalizzazione per tutte le cause

L'analisi della safety dei vaccini anti-Covid19 si è focalizzata sugli AESI miocardite, pericardite, endocardite ed eventi trombotici venosi identificati sia attraverso approcci di farmacovigilanza attiva mediante ricerca nei database amministrativo sanitari di ATS Bergamo, sia attraverso la revisione delle segnalazioni spontanee confluite nella Rete nazionale di Farmacovigilanza e riguardanti assistiti dell'ATS di Bergamo.

Nell'analisi comparativa dei costi relativi al modello di vaccinazione centralizzato sui grandi HUB vaccinali vs modello di vaccinazione di prossimità, sono state messe a confronto il costo delle tariffe nei due setting ed effettuata una stima dell'impatto sul budget SSR conseguente ad un eventuale passaggio completo al modello di vaccinazione di prossimità su larga scala.

2.3 Database e analisi dei dati

Dopo l'approvazione del Comitato Etico, è iniziata l'implementazione del database studio-specifico in cui sono confluite le informazioni socio-demografiche dei soggetti (età, sesso, nazionalità), anamnesi patologica (presenza di comorbidità), anamnesi COVID-19-correlata (pregressa infezione da SARS-CoV-2 e tempo intercorso tra infezione e vaccinazioni, tampone/i positivo/i), anamnesi vaccinale COVID-19 (ciclo vaccinale e numero di dosi, mix-and-match tra prima dose con vaccino a vettore virale e successive con vaccino a mRNA per le sotto-popolazioni interessate, data vaccinazioni e tempo fra le dosi). I dati sono stati raccolti ed organizzati in un database che ha previsto l'anonimizzazione dei soggetti, identificati esclusivamente mediante codice identificativo univoco. L'adesione alle varie fasi della campagna vaccinale (ciclo primario, dose booster, terza dose) è stata sintetizzata tramite un'analisi descrittiva della proporzione di soggetti aderenti sul totale della popolazione,

stratificata per classi d'età, sesso, nazionalità e area geografica di residenza. L'efficacia della vaccinazione anti-COVID-19, declinata negli outcome primari e secondari è stata valutata tramite modelli di analisi della sopravvivenza.

3. Risultati

3.1 Adesione alla campagna vaccinale da parte della popolazione di ATS Bergamo

La campagna vaccinale anti Covid-19 nel territorio di ATS Bergamo ha registrato la somministrazione di n. 2.974.821 dosi nel corso del triennio 2021-2023, con un picco di concentrazione delle somministrazioni nel secondo e terzo trimestre 2021, come si evince dal grafico sottostante riportante l'andamento delle somministrazioni vaccinale nel triennio 2021-2023:

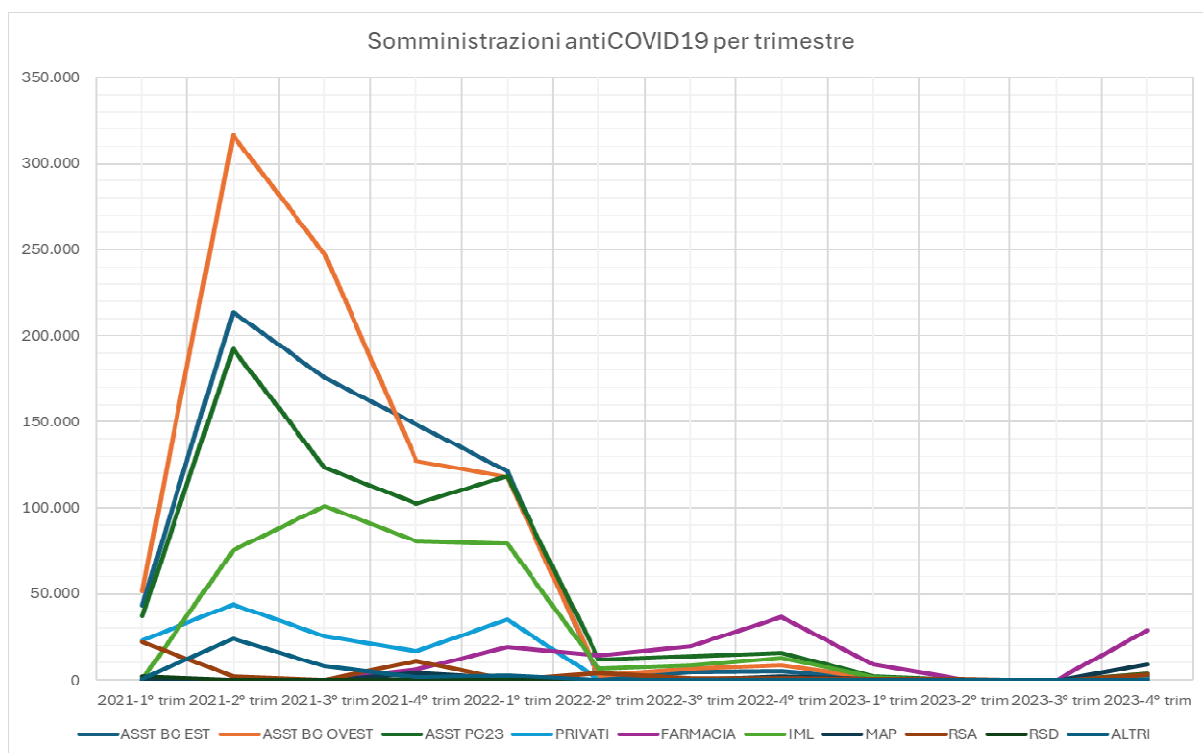


Fig.8: Numero di dosi inoculate in ATS Bergamo dal 27-12-2020 al 27-12-2023 suddivise per ente erogatore.

Nel 2021 la campagna vaccinale è stata dominata dal modello centralizzato delle somministrazioni all'interno di grandi centri vaccinali (Hub massivi) organizzati

principalmente dalle strutture ospedaliere pubbliche (ASST), e in misura minore dalle strutture private e cooperative di MMG (IML), mentre nel 2022 e 2023 è emerso progressivamente il ruolo delle farmacie come principale attore della campagna vaccinale anti-Covid19 sul territorio:

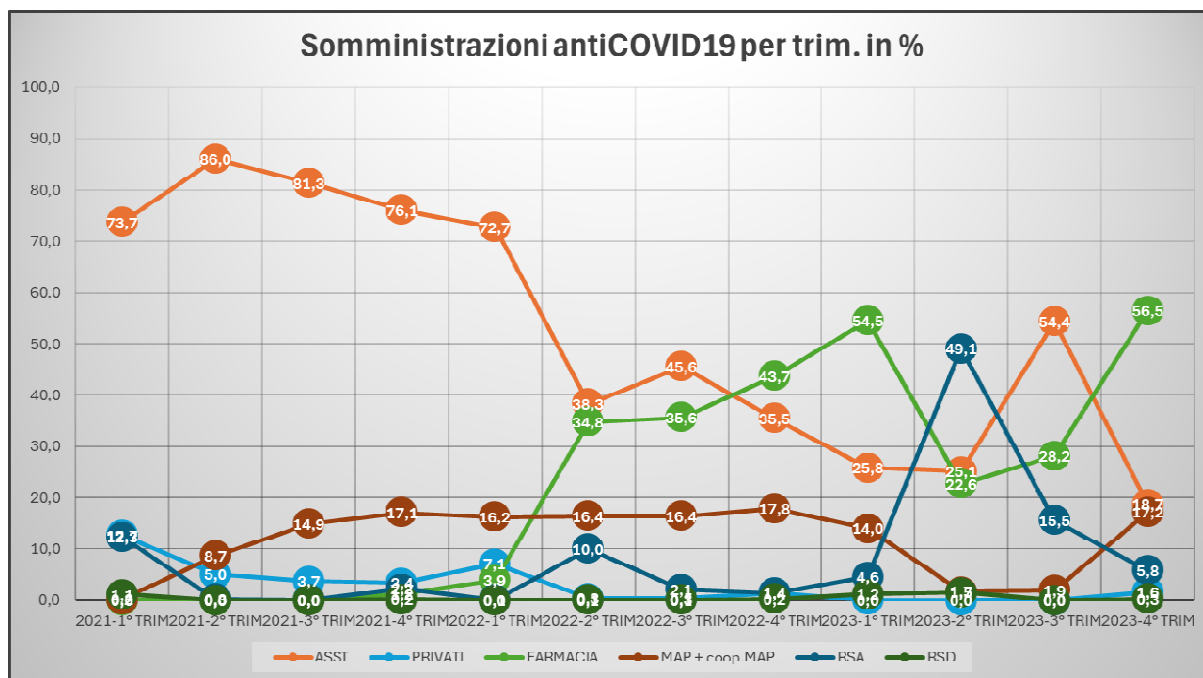


Fig.9: Ripartizione percentuale delle somministrazioni tra enti erogatori dell'ATS Bergamo dal 27-12-2020 al 27-12-2023 suddivise per ente erogatore.

La rete degli Hub vaccinali massivi messa in piedi sul territorio della provincia di Bergamo è stata sicuramente una delle più produttive: nel corso del 2021 sono state effettuate un totale di oltre 2 milioni di somministrazioni:

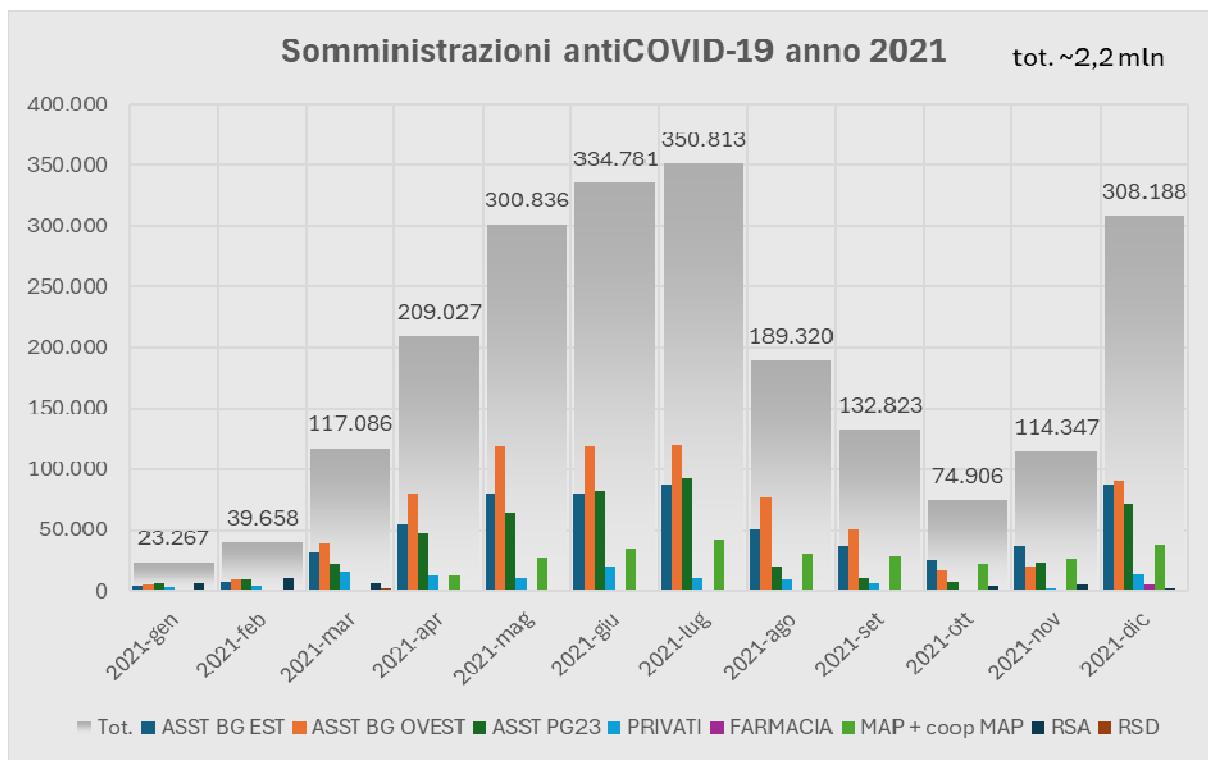


Fig.10: Numero di dose inoculate durante la campagna vaccinale massiva del 2021 suddivise per ente erogatore.

di cui oltre 200.000 vaccinazioni effettuate nei confronti di residenti fuori provincia (mobilità attiva) a fronte di circa 100.000 vaccinazioni effettuate da CV fuori ATS nei confronti di residenti della provincia di Bergamo (mobilità passiva), dato che colloca ATS Bergamo fra i territori con saldo maggiormente positivo fra mobilità attiva/passiva:

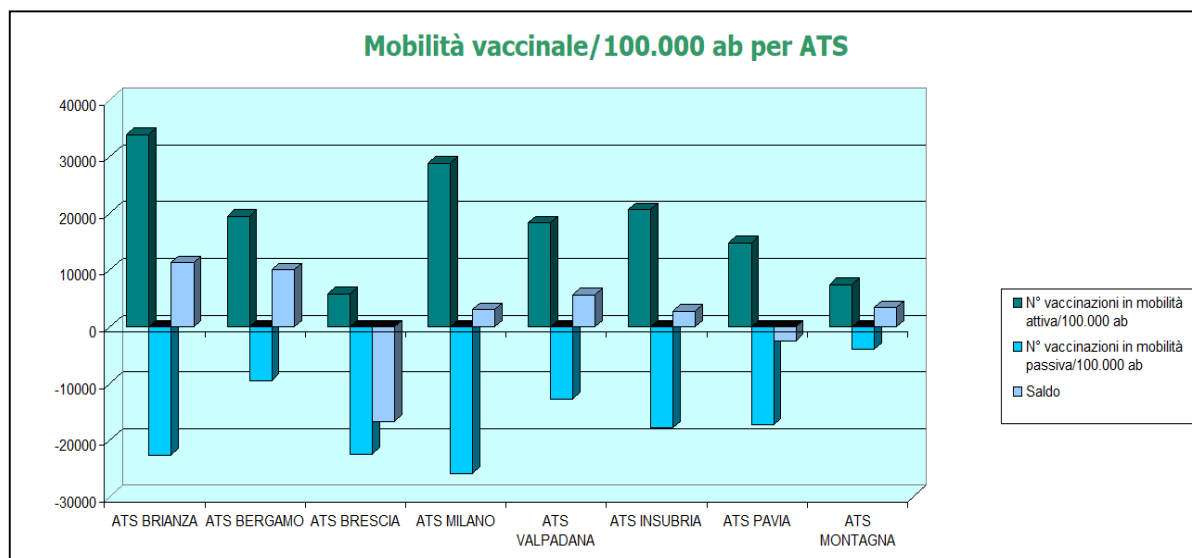


Fig.11: Numero di vaccinazioni in mobilità attiva e passiva per 1000 abitanti suddiviso per ATS.

La maggior parte delle somministrazioni effettuate nella fase massiva della campagna vaccinale (27/12/2020 – 30/09/2021) sono state erogate nei centri vaccinali gestiti dalle ASST pubbliche, come si evince dal grafico sottostante:

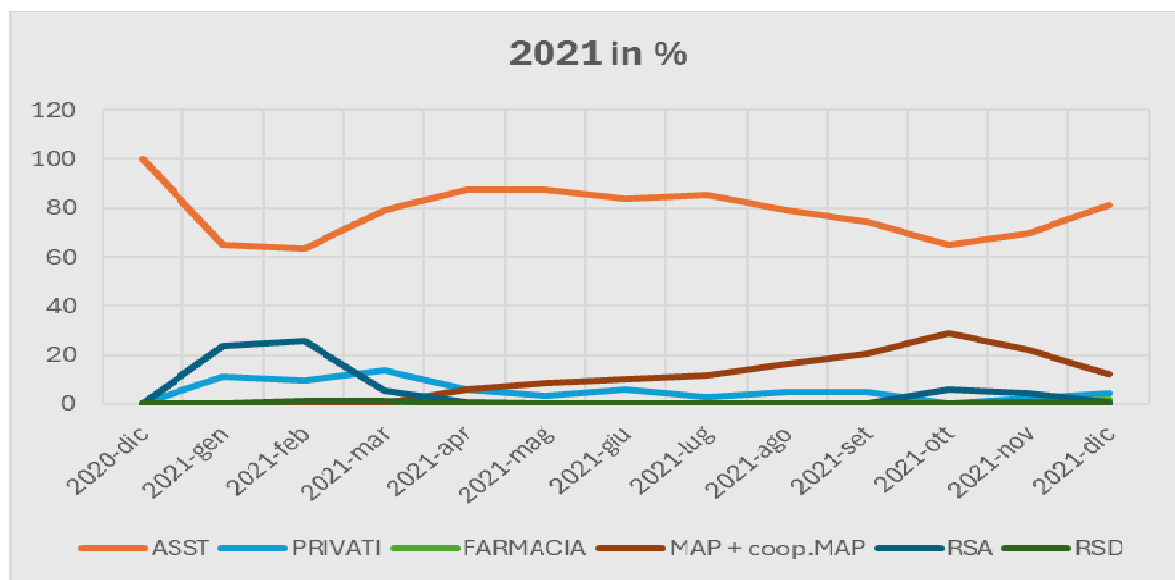


Fig.12: Ripartizione percentuale delle somministrazioni vaccinali per tipologie di erogatore nel 2021.

Nel corso del 2022 sono state somministrate un totale di 670.000 dosi booster anti-covid19, distribuite in gran parte nel primo trimestre (prime dosi booster – terza dose) e in misura minore nell’ultimo trimestre (secondi dosi booster – quarta dose):

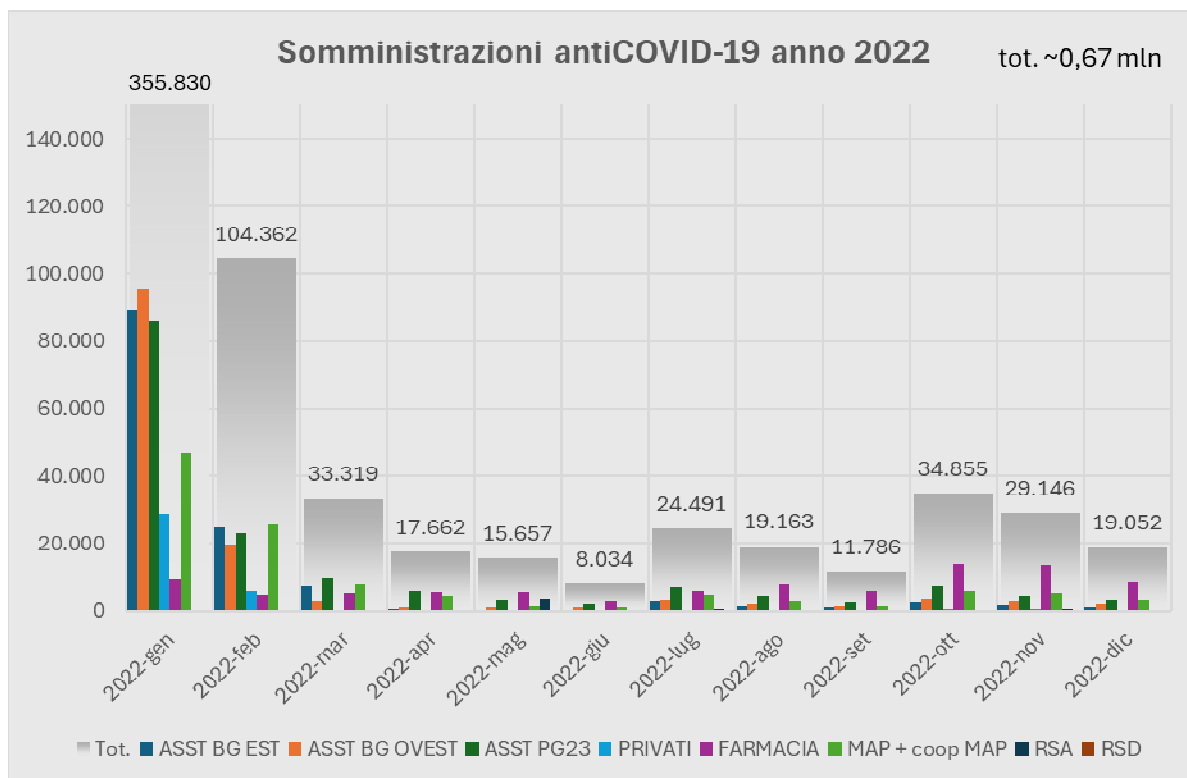


Fig.13: Numero di dose inoculate nel 2022 suddivise per ente erogatore.

Se nel primo trimestre la stragrande maggioranza delle somministrazioni continua ad essere effettuata negli Hub vaccinali delle ASST, nell'ultimo trimestre 2022 con la campagna vaccinale della seconda dose booster (quarta dose) il modello erogativo della vaccinazione anti-Covid19 in Lombardia risulta decisamente spostato verso il territorio con un ruolo progressivamente preponderante delle farmacie:

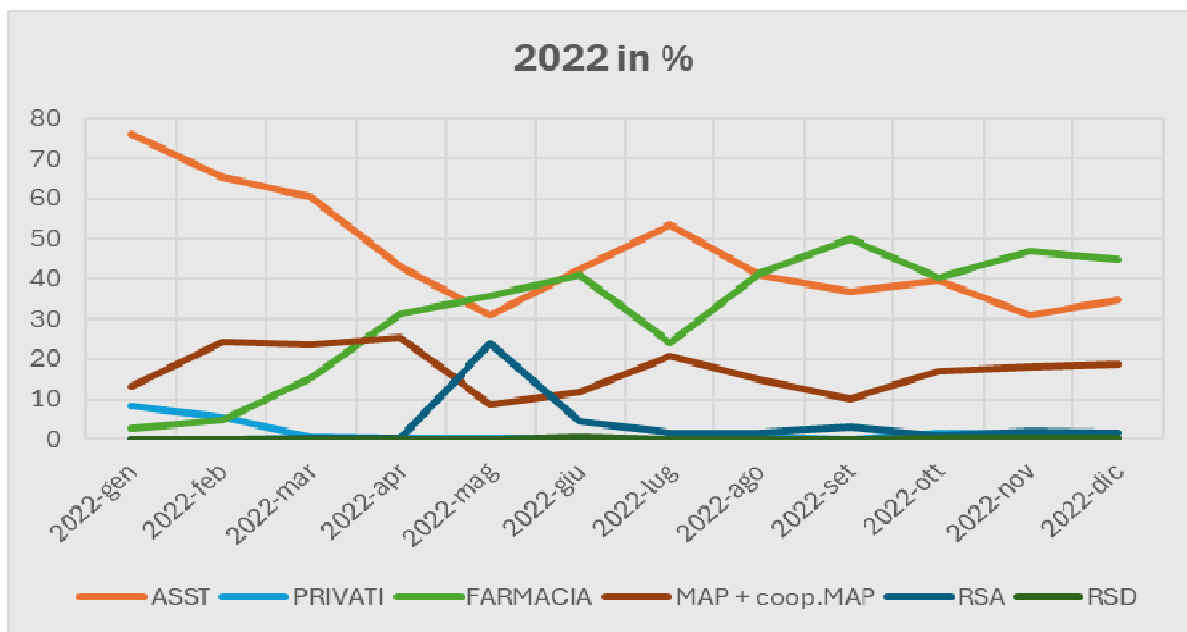


Fig.14: Ripartizione percentuale delle somministrazioni vaccinali per tipologie di erogatore nel 2022.

Nel corso del 2023 sono state somministrate un totale di circa 70.000 dosi booster anti-covid19, distribuite in gran parte nell'ultimo trimestre in occasione della campagna per la terza dose booster (quinta dose), che sancisce la definitiva stagionalizzazione della vaccinazione anti-Covid19 in concomitanza con la campagna vaccinale antinfluenzale:

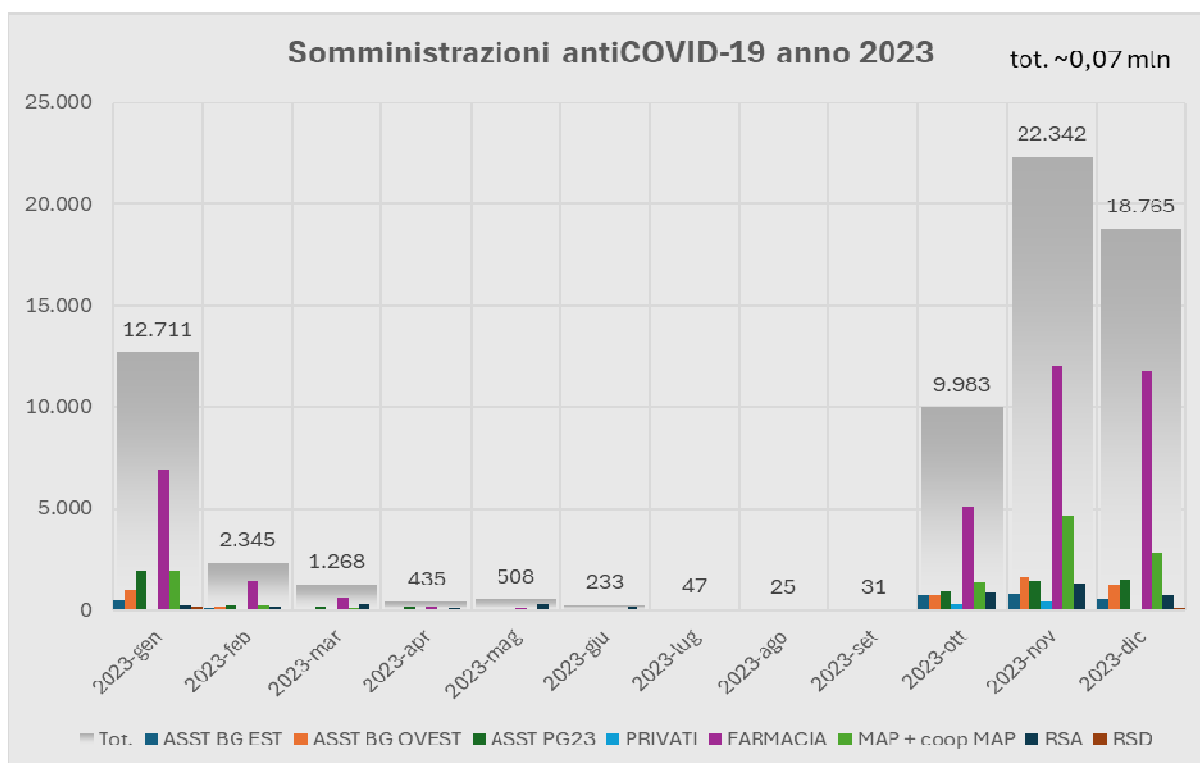


Fig.15: Numero di dosi inoculate nel 2023 suddivise per ente erogatore.

Nel 2023 si conferma il ruolo delle farmacie territoriali come principale punto erogatore delle vaccinazioni anti-Covid19, con oltre il 60% delle somministrazioni durante il picco della campagna vaccinale per la terza dose booster (quinta dose):

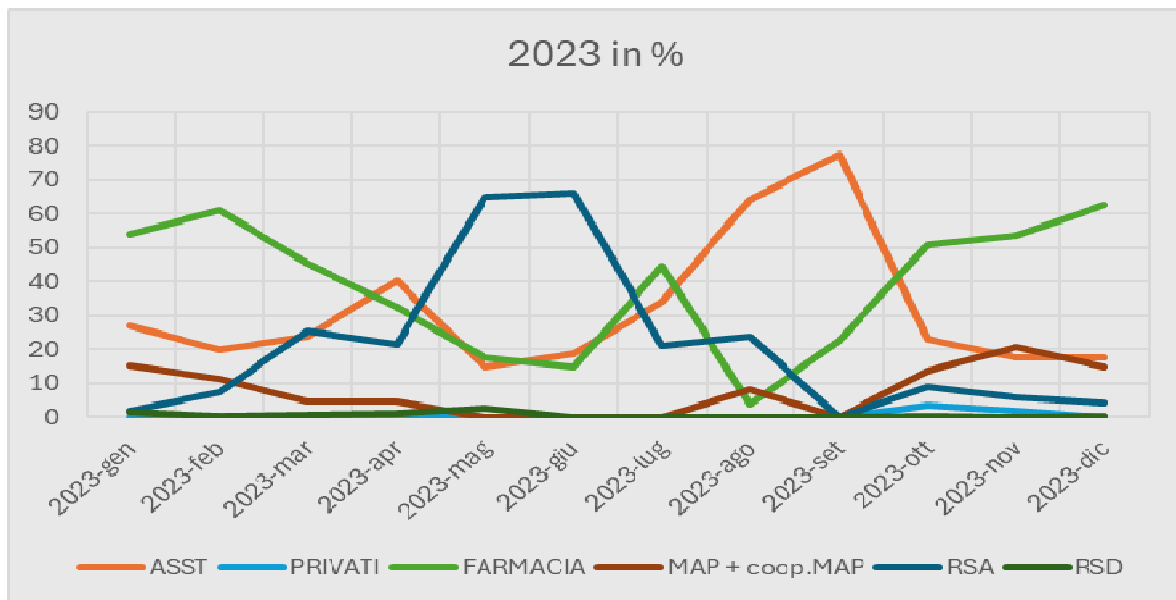


Fig.16: Ripartizione percentuale delle somministrazioni vaccinali per tipologie di erogatore nel 2023.

Per quanto riguarda le coperture vaccinali della popolazione di ATS Bergamo, al culmine della fase massiva della campagna vaccinale anti Covid-19 (secondo e terzo trimestre 2021), la % di copertura vaccinale raggiunta nel territorio dell'ATS di Bergamo, pari 88,4 % (158 dosi/100 abitanti) al 30/09/2021 per la popolazione over 12, è risultata fra le più elevate a livello di Regione Lombardia.

Andando ad analizzare la copertura vaccinale per fascia d'età, si sono registrate percentuali di copertura al di sopra del 90% negli over 65, mentre sono state raggiunte percentuali più ridotte nei trentenni e soprattutto nei giovanissimi (12-15 anni) dove invece la copertura ha di poco superato il 70%:



Fig.17: Percentuale di copertura vaccinale per fascia d'età nella popolazione over 12 in ATS Bergamo al 31/10/2021 (fine campagna vaccinazione massiva ciclo primario).

Dall'analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per area geografica (ambito territoriale e Comune), sempre al culmine della campagna massiva per il ciclo primario di vaccinazione, emergeva una situazione a macchia di leopardo con zone ad alta % di copertura vaccinale immediatamente adiacenti a zone con copertura inferiore, come risulta evidente dalla sottostante mappa di copertura territoriale, ma in ogni caso con % di copertura molto elevate (sempre al di sopra del 75%):

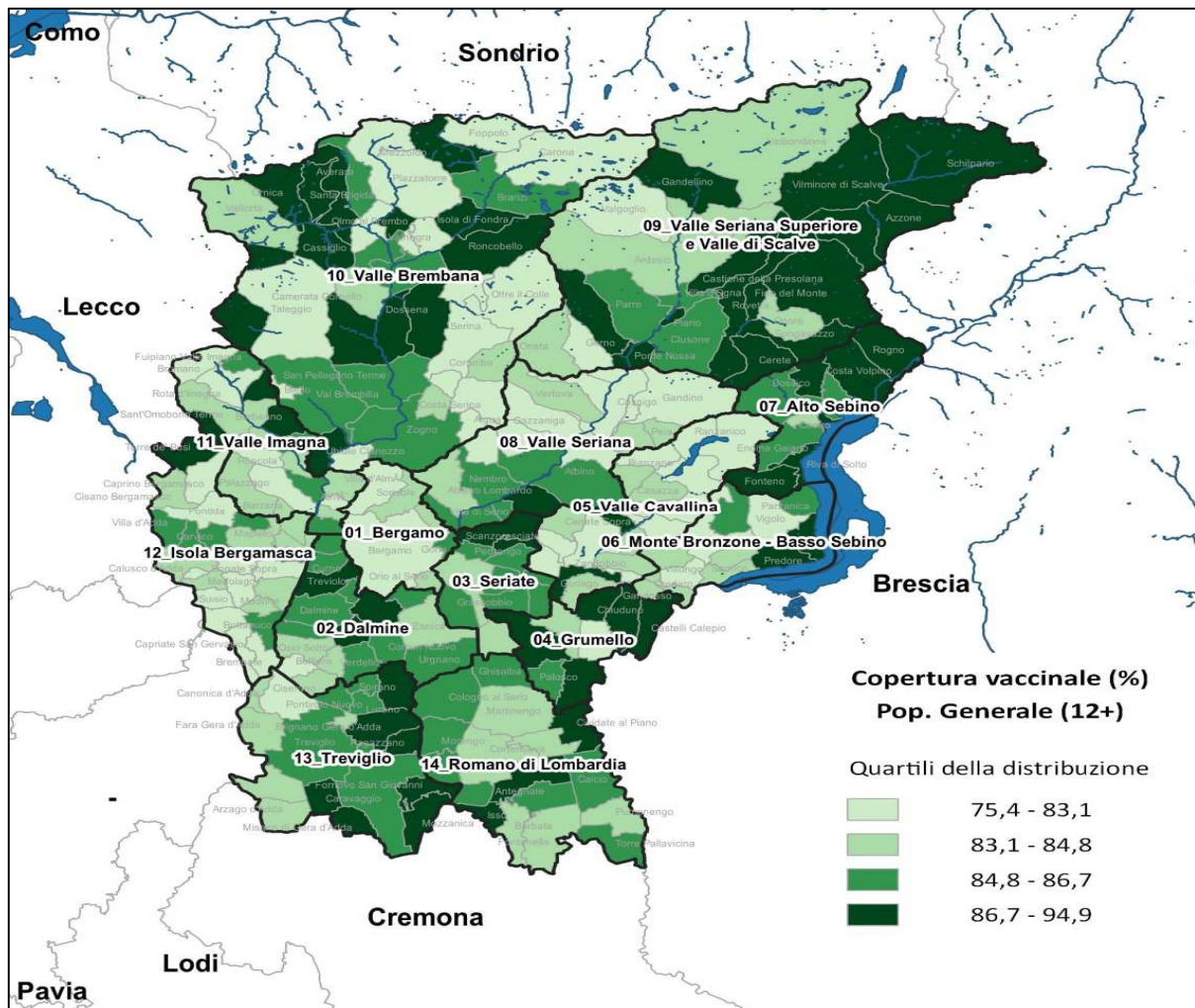


Fig.18: Percentuale di copertura vaccinale per ambito territoriale e Comune nella popolazione over 12 in ATS Bergamo al 31/10/2021 (fine campagna vaccinazione massiva ciclo primario).

Anche la campagna vaccinale per la prima dose booster (terza dose) avviata nell'autunno del 2021 e che ha registrato il picco di somministrazioni in Lombardia nei primi mesi del 2022 ha determinato importanti livelli di copertura vaccinale, seppur ridotti rispetto ai livelli di copertura raggiunti con il ciclo primario. Invece le percentuali di copertura delle successive dosi booster (quarta e quinta dose) sono risultate significativamente inferiori come si evince dal seguente grafico, riportante i dati di copertura al 23 maggio 2023:

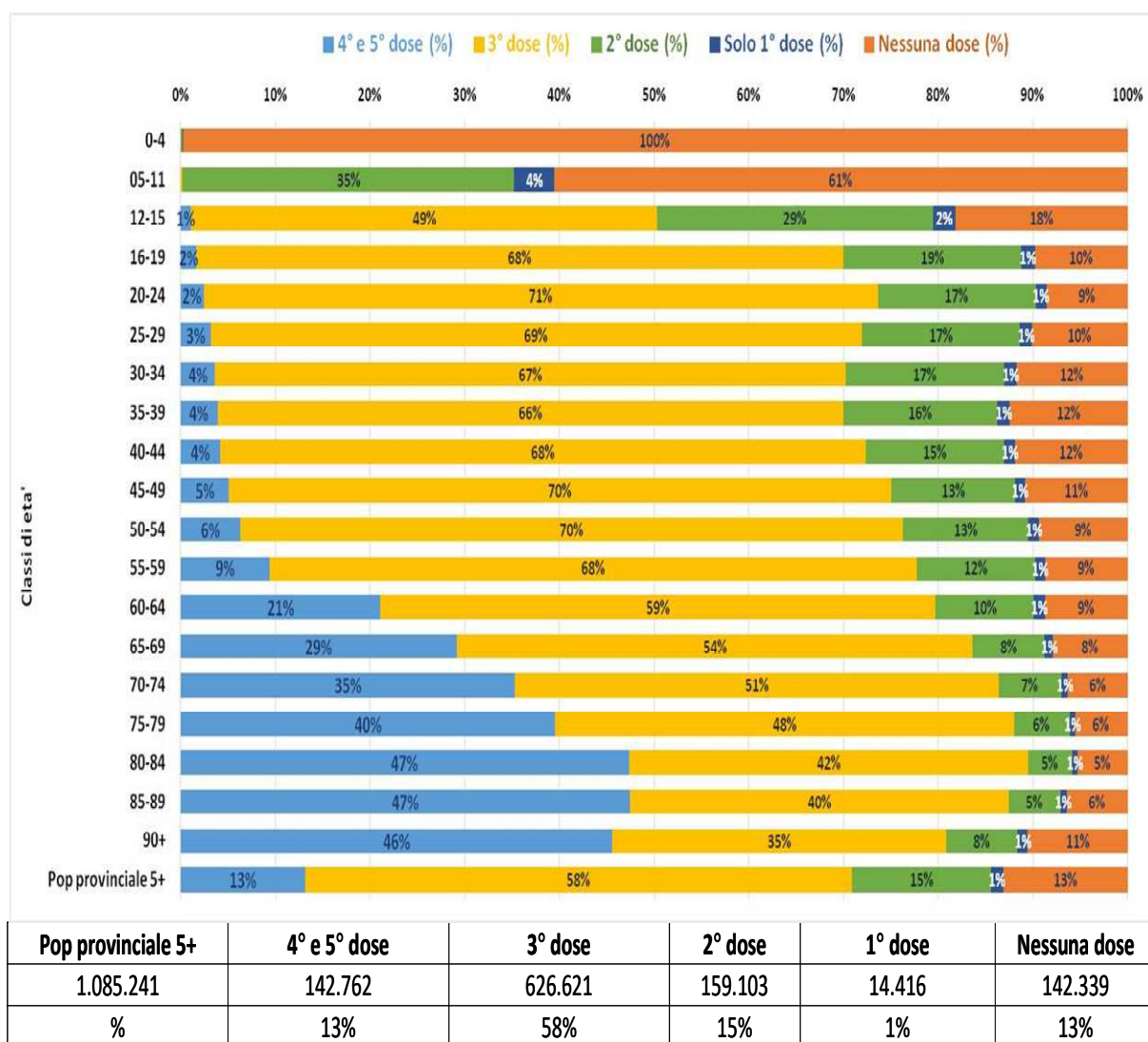


Fig.19: Percentuale di copertura vaccinale per fascia d'età nella popolazione di ATS Bergamo con più di 5 anni al 23/05/2023 (1.085.241 assistiti). La popolazione su cui sono stati rilevati gli outcome di efficacia e sicurezza è invece la popolazione con più di 17 anni al 24/01/2021 (959.001 assistiti).

Mettendo a confronto la popolazione vaccinata con la popolazione mai vaccinata dell'ATS di Bergamo, si riscontrano evidenti differenze sia nella distribuzione per classi di età, con una maggiore % di under 45 nella coorte dei mai vaccinati (45,2% del totale) rispetto alla coorte dei vaccinati (36,2%), sia nella maggior prevalenza di soggetti sani (identificati come "Non Cronici" nella BDA di ATS Bergamo) nella coorte dei mai vaccinati (73,9% del totale) rispetto a quella dei vaccinati (58,1%). Conseguentemente la % di soggetti appartenenti alle Classi I, II, III di comorbidità (identificate sulla presenza di malattie croniche nella BDA) è risultata più elevata nella popolazione vaccinata, come si evince dalla tabella seguente:

	Mai Vaccinati	Vaccinati	Totale
	Freq (%)	Freq (%)	Freq (%)
Totale	146.184	812.817	959.001
Sesso			
M	76495 (52,33%)	409289 (50,35%)	473217 (50.66%)
F	69689 (47,67%)	403528 (49,65%)	485784 (49.34%)
Fascia d'età			
18-24	13427 (9.18%)	72606 (8.93%)	86033 (8.97%)
25-34	24970 (17.08%)	102595 (12.62%)	127565 (13.3%)
35-44	28115 (19.23%)	123104 (15.15%)	151219 (15.77%)
45-54	29263 (20.02%)	159252 (19.59%)	188515 (19.66%)
55-64	22723 (15.54%)	141170 (17.37%)	163893 (17.09%)
65-74	13853 (9.48%)	111302 (13.69%)	125155 (13.05%)
75-84	8305 (5.68%)	74179 (9.13%)	82484 (8.6%)
85+	5528 (3.78%)	28609 (3.52%)	34137 (3.56%)
Classificazione BDA			
Non cronico	107979 (73.87%)	472229 (58.1%)	580208 (60.5%)
Classe III	24733 (16.92%)	196650 (24.19%)	221383 (23.08%)
Classe II	12347 (8.45%)	131693 (16.2%)	144040 (15.02%)
Classe I	1125 (0.77%)	12245 (1.51%)	13370 (1.39%)

Tab.11: Stratificazione della popolazione vaccinata e non vaccinata per fascia d'età, sesso e classificazione BDA.

Andando a stratificare la distribuzione per sesso, età, appartenenza a classi di comorbidità della BDA, e anche per tipologia di vaccino somministrato, si evidenzia una % più alta di soggetti con compresenza di cronicità (classe I della BDA) nelle sotto-coorti che hanno ricevuto i vaccini a m-RNA (Pfizer/Moderna) rispetto alle sotto-coorti vaccinate con vaccini a vettore virale:

	Astrazeneca	Johnson	Moderna	Pfizer	Non Vaccinati
Totale	140.754	35.910	141.906	494.172	146.184
Sesso					
F	75729 (53.8%)	15574 (43.37%)	71031 (50.05%)	246911 (49.96%)	76495 (52.33%)
M	65025 (46.2%)	20336 (56.63%)	70875 (49.95%)	247261 (50.04%)	69689 (47.67%)
Fascia d'età					
18-24	2262 (1.61%)	515 (1.43%)	16962 (11.95%)	52865 (10.7%)	13427 (9.18%)
25-34	7530 (5.35%)	1219 (3.39%)	20393 (14.37%)	73440 (14.86%)	24970 (17.08%)
35-44	10525 (7.48%)	2736 (7.62%)	20874 (14.71%)	88951 (18%)	28115 (19.23%)
45-54	22763 (16.17%)	10567 (29.43%)	24005 (16.92%)	101903 (20.62%)	29263 (20.02%)
55-64	37413 (26.58%)	14196 (39.53%)	19338 (13.63%)	70211 (14.21%)	22723 (15.54%)
65-74	41057 (29.17%)	5376 (14.97%)	17128 (12.07%)	47730 (9.66%)	13853 (9.48%)
75-84	18581 (13.2%)	1096 (3.05%)	14950 (10.54%)	39547 (8%)	8305 (5.68%)
85+	623 (0.44%)	205 (0.57%)	8256 (5.82%)	19525 (3.95%)	5528 (3.78%)
BDA					
Non cronico	70565 (50.13%)	21883 (60.94%)	81454 (57.4%)	298276 (60.36%)	107979 (73.87%)
Classe III	42983 (30.54%)	9629 (26.81%)	33410 (23.54%)	110611 (22.38%)	24733 (16.92%)
Classe II	25892 (18.4%)	4216 (11.74%)	24513 (17.27%)	77065 (15.59%)	12347 (8.45%)
Classe I	1314 (0.93%)	182 (0.51%)	2529 (1.78%)	8220 (1.66%)	1125 (0.77%)

Tab.12: Stratificazione per fascia d'età, sesso e classificazione BDA delle sotto-corti di popolazione vaccinata identificate per tipo di vaccino ricevuto vs coorte non vaccinata.

Dalla stratificazione del dato di adesione per nazionalità di provenienza, le principali criticità di accesso sono state rilevate nella comunità rumena ed ucraina, mentre sono state riscontrate percentuali di adesione più elevate nelle comunità asiatiche e africane, che invece storicamente hanno presentato problemi di esitazione vaccinale.

Nazionalità	Non vaccinato	Vaccinato	Totale
Italia	105925 (12.66%)	730740 (87.34%)	836665 (100%)
Marocco	5286 (31.39%)	11553 (68.61%)	16839 (100%)
Romania	6544 (46.33%)	7580 (53.67%)	14124 (100%)
Albania	3608 (30.22%)	8330 (69.78%)	11938 (100%)
India	2254 (22.56%)	7735 (77.44%)	9989 (100%)
Senegal	2422 (26.63%)	6673 (73.37%)	9095 (100%)
Ukraina	4382 (53.47%)	3814 (46.53%)	8196 (100%)
Pakistan	1566 (28.77%)	3878 (71.23%)	5444 (100%)
Bolivia	768 (15.97%)	4041 (84.03%)	4809 (100%)
Cina	768 (23.1%)	2557 (76.9%)	3325 (100%)
Egitto	816 (27.34%)	2169 (72.66%)	2985 (100%)
Altre nazionalità	11845 (33.28%)	23747 (66.72%)	35592 (100%)
Totale	146184 (15.24%)	812817 (84.76%)	959001 (100%)

Tab.13: Stratificazione del dato di adesione alla campagna vaccinale per nazionalità di provenienza.

Confrontando l'andamento delle somministrazioni vaccinali con quello delle infezioni da Sars Cov 2 (positività a tamponi) e con l'andamento dei ricoveri ordinari, dal grafico sottoriportato risulta evidente l'impatto della campagna vaccinale sull'incidenza dei ricoveri, (da tenere tuttavia in considerazione possibile confondimento legato a fattori contingenti quali stagionalità, provvedimenti di lockdown e green-pass, etc.), mentre meno certo appare l'impatto della campagna vaccinale sull'incidenza delle infezioni:

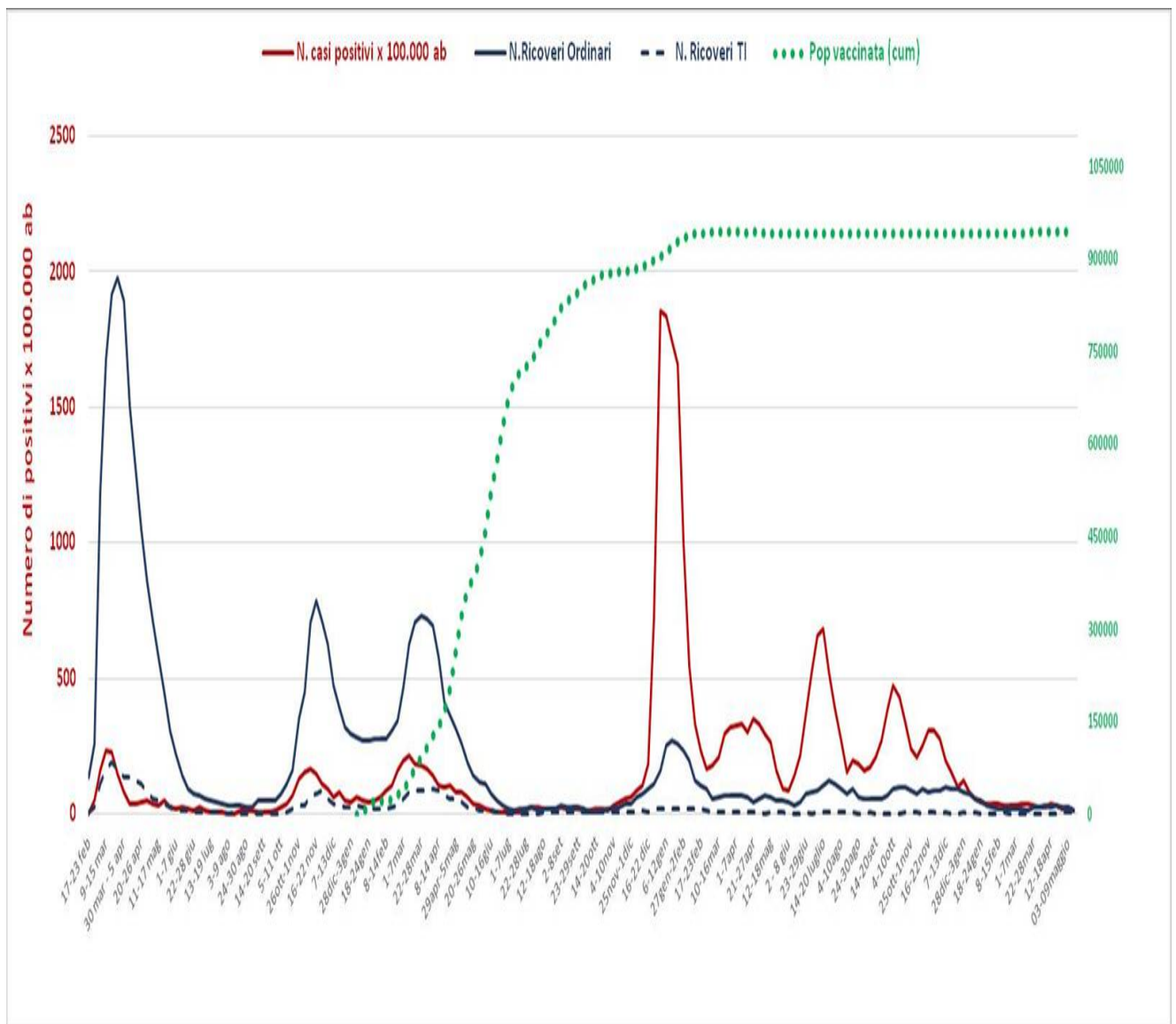


Fig.20: Andamento del numero di vaccinazione a confronto con l'andamento di infezioni e ricoveri covid-correlati nella popolazione di ATS Bergamo nel periodo febbraio 2020-maggio 2023.

3.2 Efficacia dei vaccini anti-COVID 19 nella riduzione della mortalità covid-correlata nella popolazione di ATS di Bergamo.

Come endpoint primario di effectiveness della vaccinazione anti-Covid19 nella popolazione dell'ATS di Bergamo con più di 17 anni (959.001 assistiti), è stata misurata *la riduzione dell'incidenza per mortalità covid-correlata nella coorte dei vaccinati con ciclo primario (812.817 assistiti) rispetto alla coorte dei non vaccinati (146.184 assistiti), nel periodo 24/01/2024 – 31/12/2021*, in termini di Incidence Rate Ratio (IRR) - rapporto di tassi di incidenza per mortalità covid correlata. Sono stati classificati decessi covid-correlati i decessi con certificato di morte per infezione da Sars Cov2 estratti dal Registro nominale delle cause di morte di ATS Bergamo. Sono stati classificati vaccinati tutti gli assistiti che avevano ricevuto il ciclo vaccinale primario completo, a partire dal settimo giorno dopo l'ultima dose. Per ogni IRR è stato calcolato intervallo di confidenza, stima aggregata grezza e stima aggiustata con metodo di Mantel-Haenszel (e relativo p).

L'IRR è stato calcolato sia secondo un modello a coorte fissa in cui è stato considerato per ogni singolo soggetto lo stato di vaccinato/ non vaccinato non variabile nel tempo, includendo al denominatore dell'IR al denominatore dei non vaccinati i person days *esclusivamente dei soggetti che non si sono mai vaccinati nel periodo di osservazione* a partire dalla data di inizio follow-up fino alla data di evento o fine follow-up (person days non vaccinati), sia, al fine di correggere per immortal time bias da esclusione oltre che da misclassificazione, secondo un modello a coorte variabile in cui ogni singolo soggetto, invece, è stato considerato non vaccinato fino alla data di completamento del ciclo vaccinale primario, includendo al denominatore dell'IR dei non vaccinati i person days dei soggetti che non si sono mai vaccinati nel periodo di osservazione, a partire dalla data di inizio follow-up fino alla data di evento o fine follow-up (person days non vaccinati), *più i person days dei soggetti che si sono vaccinati nel periodo precedente alla data di completamento del ciclo di vaccinazione* (person days pre-vaccinazione).

Sono stati ottenuti risultati di efficacia della vaccinazione anti-Covid19 nella riduzione della mortalità covid-correlata di ampia magnitudine e coerenti sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile. Infatti, nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 ha dimostrato un'effectiveness (1-IRR) pari al 97%, (IC 95%, 96-98) e nel modello a coorte variabile un'effectiveness pari all'89% (IC 95%, 86 -93):

Mortalità Covid correlata							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
IRR	[95% conf.	interval]		IRR	[95% conf.	interval]	
0,03	0,02	0,04		0,11	0,07	0,16	

Tab.14: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza per l'endpoint mortalità covid-correlata, calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile.

Dalle curve di sopravvivenza si evidenzia una magnitudine dell'effetto particolarmente evidente nel modello a coorte fissa:

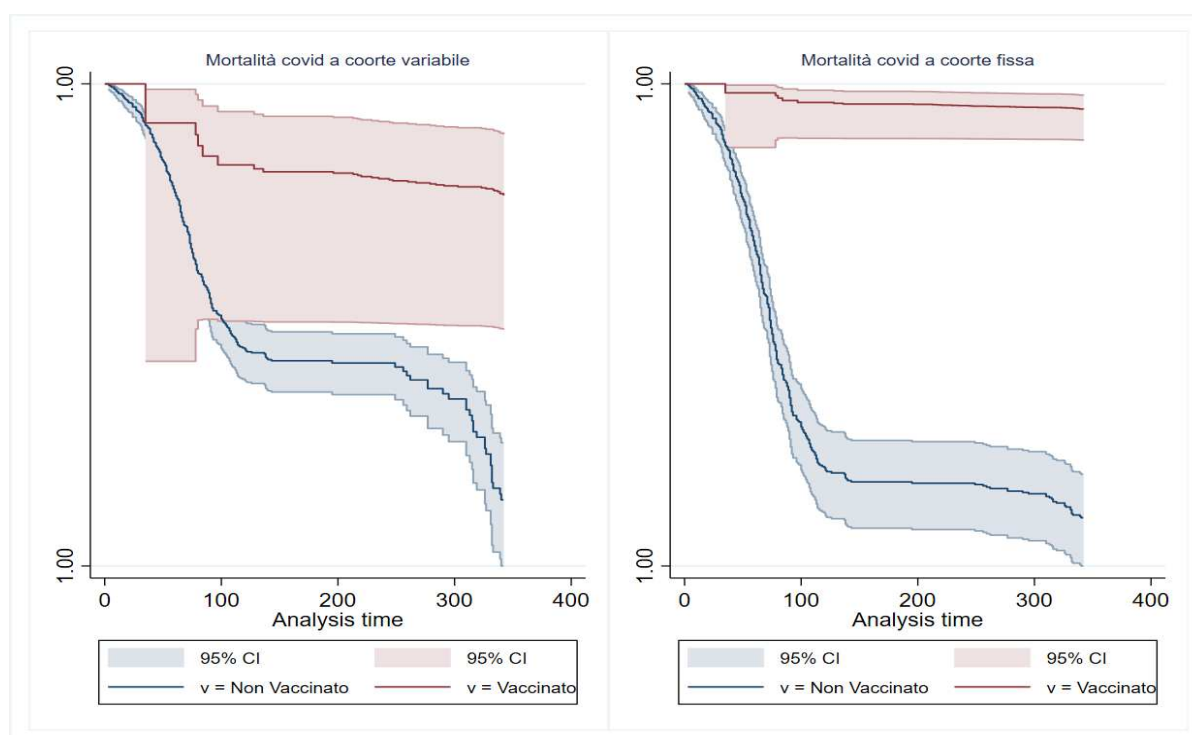


Fig.21: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati nel modello a coorte fissa e nel modello a coorte variabile, per l'endpoint mortalità covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Nella stratificazione per classi d'età dell'IRR per mortalità covid-correlata, si riscontra una mancanza di eventi nelle classi di età più giovani. A partire dai 35 anni i risultati di efficacia (1-IRR) della vaccinazione anti-Covid19 appaiono di ampia magnitudine in tutte le classi di età (vedi tabella seguente n.15):

Stratificazione per Classe di età							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.		. .	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	0,00	0,00	18,93	35	0,00	0,00	65,97
45	0,00	0,00	0,31	45	0,00	0,00	1,17
55	0,00	0,00	0,08	55	0,00	0,00	0,31
65	0,02	0,01	0,04	65	0,07	0,02	0,18
75	0,01	0,01	0,02	75	0,06	0,03	0,11
85	0,02	0,01	0,04	85	0,06	0,03	0,10
Crude	0,03	0,02	0,04	Crude	0,11	0,07	0,16
M-H combined	0,02	0,01	0,02	M-H combined	0,06	0,04	0,09
		P(M-H) =	0,97			P(M-H) =	1,00

Tab.15: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per classi d'età.

Di seguito si riportano le curve di sopravvivenza per classi d'età, da cui si evidenzia l'effetto della vaccinazione sulla mortalità covid-correlata sia nel modello a coorte fissa che a coorte variabile:

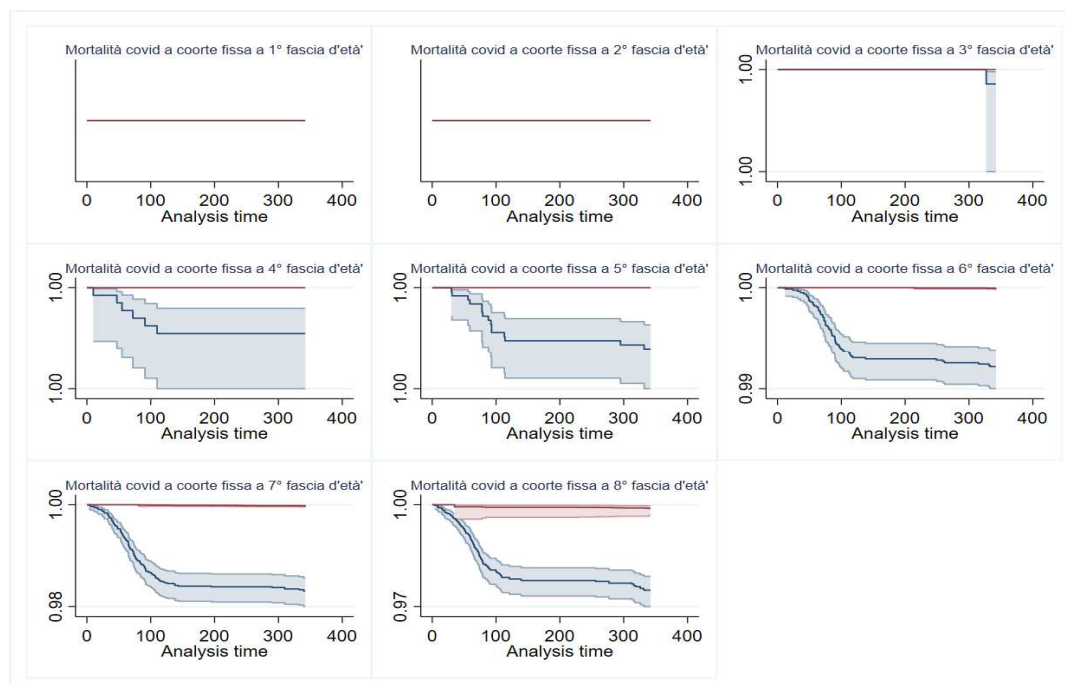


Fig.22: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte fissa, per l'endpoint mortalità covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

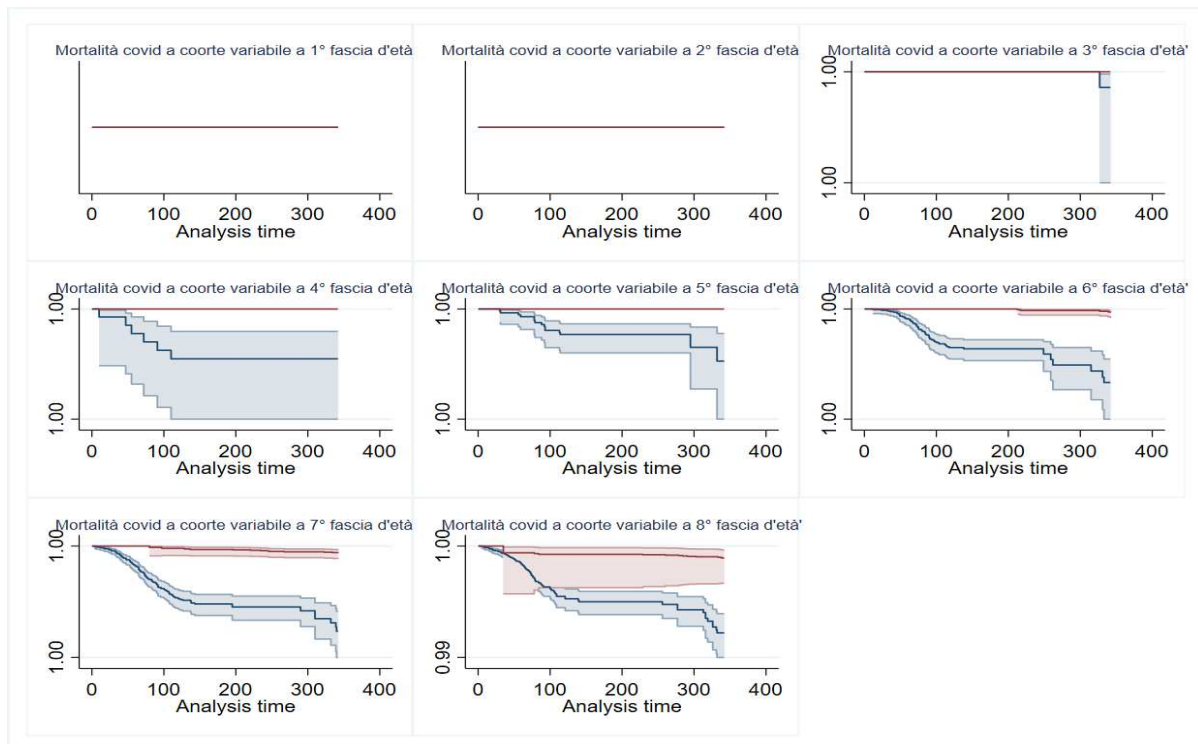


Fig.23: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte variabile, per l'endpoint mortalità covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Relativamente al modello a coorte variabile è stata effettuata l'analisi di sopravvivenza usando la regressione di Cox per hazard proporzionali. Nel modello, sono state usate come covariate il sesso e l'età (variabile continua). I risultati del modello di Cox, aggiustando per età e sesso, mostrano un effetto di ampia magnitudine della vaccinazione sulla mortalità covid con un HR pari all' 0,098 (95% IC: 0,064 – 0,152), quindi un'efficacia della vaccinazione antic-Covid19, calcolata come 1-HR, pari al 90,2% (95% IC: 93,6 – 84,8):

No. of subjects = **958,958**
 No. of failures = **374**
 Time at risk = **324735125**

Number of obs = **1,771,772**

Log likelihood = **-4516.1603**

LR chi2(3) = **1265.95**
 Prob > chi2 = **0.0000**

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
v	.0989612	.0215387	-10.63	0.000	.0645956	.1516096
sesso						
M	2.416644	.2587003	8.24	0.000	1.959259	2.980803
age	1.133	.0047979	29.49	0.000	1.123635	1.142442

Tab.16: Hazard ratio aggiustato per sesso ed età utilizzando la regressione di Cox, per l'endpoint mortalità covid-correlata (modello a coorte variabile).

È stato eseguito il test dei ranghi per verificare l'ipotesi degli hazard rate proporzionali su cui si basa il modello di Cox. Tale test ha dato come risultato un valore di chi2 di 3.42 con p=0.3318, da cui si suppone la proporzionalità dell'hazard rate nel gruppo dei vaccinati rispetto a quello dei non vaccinati, come visibile anche dal grafico sottostante in cui sono riportate le curve di sopravvivenza del gruppo dei vaccinati con ciclo primario (v=1) vs la coorte dei non vaccinati (v=0):

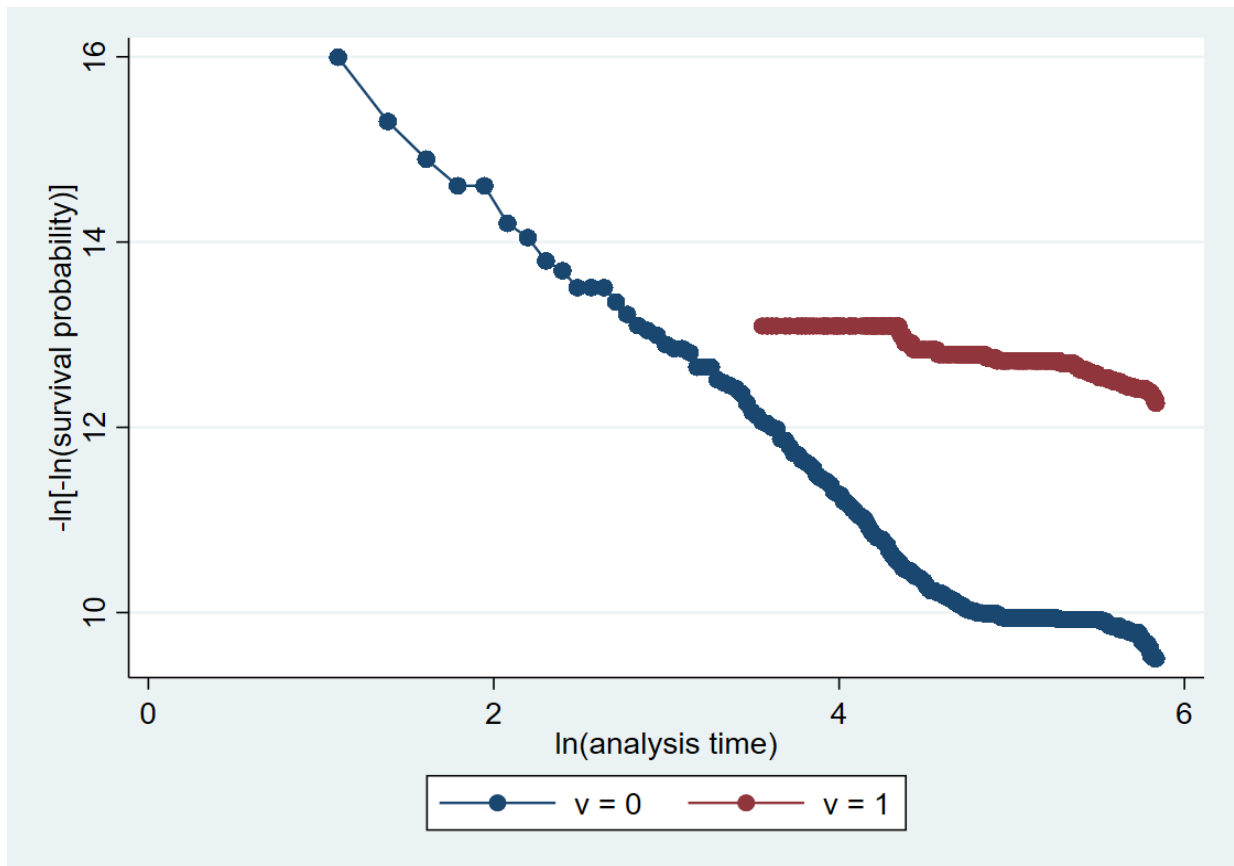


Fig.24: Proporzionalità dell'hazard rate della coorte dei vaccinati rispetto all'hazard dei non vaccinati, per l'endpoint mortalità covid-correlata (modello a coorte variabile).

Dalla stratificazione dei dati di efficacia sulla mortalità covid-correlata per tipologia di vaccino emerge un'ampia magnitudine dell'effetto per tutti i vaccini sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile. I diversi tipi di vaccino sono stati confrontati vs la coorte dei non vaccinati:

No. of subjects = **958,958** Number of obs = **1,771,697**
 No. of failures = **374**
 Time at risk = **324724030**
 Log likelihood = **-4514.7226** LR chi2(6) = **1268.82**
 Prob > chi2 = **0.0000**

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
nome_vaccino						
C19AZ	.0297059	.0301304	-3.47	0.001	.0040689	.2168745
C19JJ	.1885153	.1909782	-1.65	0.100	.0258836	1.372995
C19MO	.0885987	.0377909	-5.68	0.000	.0384022	.2044084
C19PF	.1098745	.0263301	-9.22	0.000	.0686937	.1757426
sezzo						
M	2.417409	.2587909	8.25	0.000	1.959866	2.981767
age	1.132627	.0048054	29.35	0.000	1.123248	1.142085

Tab.17: Hazard ratio aggiustato per sesso ed età utilizzando la regressione di Cox stratificato per tipologia di vaccino, per l'endpoint mortalità covid-correlata.

Il vaccino Janssen non raggiunge una significatività statistica dovuta alla bassa numerosità di persone che hanno ricevuto questo tipo di vaccino. Dall'analisi sembra emergere una maggiore efficacia del vaccino Astrazeneca. Tuttavia, andando a testare eventuali differenze di efficacia dei vaccini escludendo dall'analisi i non vaccinati, come osservabile dall'analisi sottostante, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i diversi vaccini per quanto riguarda la riduzione della mortalità covid-correlata nella popolazione di ATS Bergamo:

No. of subjects = **812,742** Number of obs = **812,742**
 No. of failures = **30**
 Time at risk = **143098512**
 Log likelihood = **-341.64707** LR chi2(5) = **98.50**
 Prob > chi2 = **0.0000**

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
nome_vaccino						
C19JJ	6.907553	9.779147	1.37	0.172	.4307872	110.7607
C19MO	3.164705	3.488796	1.05	0.296	.3647219	27.46025
C19PF	3.984464	4.166561	1.32	0.186	.5131765	30.93662
sezzo						
M	3.161587	1.225021	2.97	0.003	1.479415	6.756478
age	1.147611	.0234357	6.74	0.000	1.102585	1.194476

Tab.18: Hazard ratio aggiustato per sesso ed età utilizzando la regressione di Cox stratificato per tipologia di vaccino, escludendo la coorte dei non vaccinati, per l'endpoint mortalità covid-correlata.

Di seguito si riportano i risultati della stratificazione dell'IRR relativo all'endpoint mortalità covid-correlata per classe di età, sesso e tipologia di vaccino somministrato:

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Astra Zeneca							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	.	.	.	35	.	.	.
45	0,00	0,00	3,60	45	0,00	0,00	13,10
55	0,00	0,00	1,87	55	0,00	0,00	6,87
65	0,00	0,00	0,15	65	0,00	0,00	0,66
75	0,00	0,00	0,07	75	0,00	0,00	0,28
85	0,00	0,00	0,82	85	0,00	0,00	2,21
Crude	0,00	0,00	0,05	Crude	0,00	0,00	0,18
M-H combined	0,00	.	.	M-H combined	0,00	.	.

P(M-H) = 1,00

P(M-H) = 1,00

M Astra Zeneca							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	0,00	0,00	255,84	35	0,00	0,00	937,36
45	0,00	0,00	15,05	45	0,00	0,00	60,19
55	0,00	0,00	0,47	55	0,00	0,00	1,96
65	0,00	0,00	0,05	65	0,00	0,00	0,25
75	0,01	0,00	0,04	75	0,04	0,00	0,22
85	0,00	0,00	0,88	85	0,00	0,00	2,67
Crude	0,01	0,00	0,06	Crude	0,04	0,00	0,23
M-H combined	0,00	0,00	0,03	M-H combined	0,02	0,00	0,16

P(M-H) = 1,00

P(M-H) = 1,00

Tab.19: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità covid-correlata per il vaccino Astrazeneca.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Janssen							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	.	.	.	35	.	.	.
45	0,00	0,00	8,35	45	0,00	0,00	30,41
55	0,00	0,00	4,70	55	0,00	0,00	17,24
65	0,00	0,00	0,95	65	0,00	0,00	4,16
75	0,26	0,01	1,54	75	1,11	0,03	6,45
85	0,00	0,00	2,80	85	0,00	0,00	7,53
Crude	0,06	0,00	0,32	Crude	0,20	0,01	1,15
M-H combined	0,09	0,01	0,63	M-H combined	0,35	0,05	2,43

P(M-H) = 0,90

P(M-H) = 0,86

M Janseen							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	0,00	0,00	529,54	35	0,00	0,00	1940,10
45	0,00	0,00	20,48	45	0,00	0,00	81,86
55	0,00	0,00	0,88	55	0,00	0,00	3,67
65	0,00	0,00	0,33	65	0,00	0,00	1,64
75	0,00	0,00	0,49	75	0,00	0,00	2,47
85	0,00	0,00	2,92	85	0,00	0,00	8,84
Crude	0,00	0,00	0,10	Crude	0,00	0,00	0,41
M-H combined	0,00	.	.	M-H combined	0,00	.	.

P(M-H) = 1,00

P(M-H) = 1,00

Tab.20: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità covid-correlata per il vaccino Janseen.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	.	.	.	35	.	.	.
45	0,00	0,00	3,93	45	0,00	0,00	14,31
55	0,00	0,00	3,29	55	0,00	0,00	12,05
65	0,07	0,00	0,43	65	0,30	0,01	1,88
75	0,02	0,00	0,09	75	0,06	0,00	0,37
85	0,00	0,00	0,05	85	0,00	0,00	0,13
Crude	0,03	0,00	0,11	Crude	0,10	0,01	0,38
M-H combined	0,01	0,00	0,05	M-H combined	0,04	0,01	0,17

P(M-H) = 0,63

P(M-H) = 0,47

M Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	0,00	0,00	124,06	35	0,00	0,00	454,52
45	0,00	0,00	14,29	45	0,00	0,00	57,14
55	0,00	0,00	0,84	55	0,00	0,00	3,50
65	0,00	0,00	0,09	65	0,00	0,00	0,46
75	0,02	0,00	0,07	75	0,11	0,02	0,33
85	0,01	0,00	0,07	85	0,04	0,00	0,23
Crude	0,04	0,01	0,10	Crude	0,16	0,04	0,41
M-H combined	0,01	0,00	0,04	M-H combined	0,06	0,02	0,17

P(M-H) = 0,99

P(M-H) = 0,95

Tab.21: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità covid-correlata per il vaccino Moderna.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	.	.	.	35	.	.	.
45	0,00	0,00	0,82	45	0,00	0,00	3,00
55	0,00	0,00	0,86	55	0,00	0,00	3,17
65	0,05	0,01	0,21	65	0,22	0,03	0,92
75	0,02	0,00	0,05	75	0,07	0,01	0,22
85	0,01	0,00	0,05	85	0,04	0,01	0,12
Crude	0,03	0,01	0,06	Crude	0,11	0,05	0,23
M-H combined	0,02	0,01	0,04	M-H combined	0,07	0,03	0,13

P(M-H) = 0,74

P(M-H) = 0,49

M Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	.	.	.	18	.	.	.
25	.	.	.	25	.	.	.
35	0,00	0,00	25,50	35	0,00	0,00	93,44
45	0,00	0,00	3,11	45	0,00	0,00	12,43
55	0,00	0,00	0,21	55	0,00	0,00	0,88
65	0,02	0,00	0,07	65	0,08	0,01	0,32
75	0,01	0,00	0,03	75	0,05	0,01	0,14
85	0,04	0,01	0,07	85	0,11	0,04	0,22
Crude	0,04	0,02	0,06	Crude	0,15	0,08	0,26
M-H combined	0,02	0,01	0,03	M-H combined	0,07	0,04	0,13

P(M-H) = 0,51

P(M-H) = 0,92

Tab.22: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità covid-correlata per il vaccino Pfizer.

3.3 Efficacia dei vaccini anti-COVID 19 nella riduzione della mortalità per tutte le cause nella popolazione di ATS di Bergamo.

In via esplorativa è stato misurato anche l'IRR (Incidence Rate Ratio) per mortalità per tutte le cause, ovvero il rapporto fra l'incidenza di mortalità per tutte le cause nel gruppo dei vaccinati (IRvaccinati) rispetto all'incidenza di mortalità per tutte le cause nel gruppo dei non vaccinati (IRnon vaccinati), stratificando per fasce d'età, per sesso e tipo di vaccino somministrato. Per ogni IRR è stato calcolato intervallo di confidenza, stima aggregata grezza e stima aggiustata con metodo di Mentel Hensen (e relativo p).

Gli IR/IRR sono stati calcolati sia tenendo le due coorti separate, in cui il non vaccinato è esclusivamente il paziente che non si è mai vaccinato nel periodo di osservazione (coorte fissa) sia considerando il vaccinato come appartenente alla coorte dei non vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale (coorte variabile).

Mortalità per tutte le cause							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
IRR	[95% conf.	interval]		IRR	[95% conf.	interval]	
0,34	0,33	0,36		1,31	1,26	1,36	

Tab.23: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza per l'endpoint mortalità per tutte le cause calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile.

A seconda della decisione di includere nel denominatore dell'IR dei non vaccinati il tempo persona dei vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale, ovvero a seconda della scelta fra coorte fissa e coorte variabile, si ottengono risultati statisticamente significativi e contrapposti, come si evince dalla seguente tabella e della Kaplan-Meyer in Fig.25:

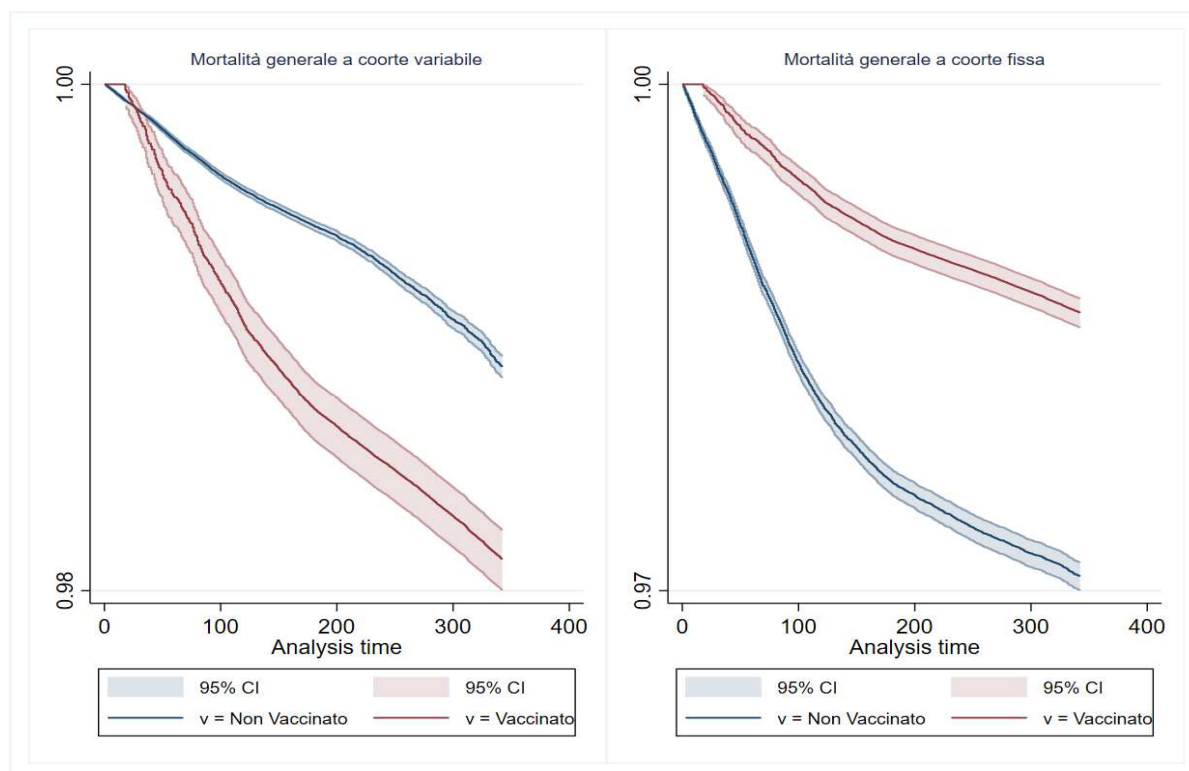


Fig.25: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati nel modello a coorte fissa e nel modello a coorte variabile, per l'endpoint mortalità per tutte le cause. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Se si esclude dal denominatore dell'IRR dei non vaccinati il tempo persona dei vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale (coorte fissa), si ottiene un IRR pari a 0,34, con IC al 95% 0,33 -0,36, ovvero un risultato in cui la vaccinazione Anti-Covid ha un'efficacia (1-IRR) nella protezione dalla mortalità per tutte le cause pari al 66%. Invece, se si include il tempo-persona dei vaccinati nel denominatore dell'IRR dei non vaccinati, ovvero se si considera i vaccinati nella coorte dei non vaccinati fino all'avvenuta vaccinazione (coorte variabile), si ottiene un IRR pari 1,31, con IC al 95% 1,26 -1,36, ovvero un risultato in cui la vaccinazione risulta correlata ad un incremento della mortalità per tutte le cause pari al 31%. Quest'effetto sull'IRR imputabile alla diversa scelta fra coorte fissa e coorte variabile è particolarmente pronunciato nelle sotto-corti di assistiti più giovani che si sono vaccinate più tardi nel corso del 2021 e che quindi hanno contribuito maggiormente in termini di tempo-persona al denominatore dell'IRR dei non vaccinati nel modello a coorte variabile, come appare evidente stratificando i risultati per fasce d'età:

Stratificazione per Classe di età							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,28	0,11	0,68	18	1,19	0,45	2,95
25	0,41	0,21	0,81	25	1,43	0,71	2,81
35	0,33	0,21	0,52	35	1,15	0,72	1,81
45	0,20	0,16	0,25	45	0,77	0,61	0,97
55	0,20	0,17	0,23	55	0,77	0,65	0,90
65	0,17	0,15	0,18	65	0,76	0,69	0,85
75	0,16	0,15	0,17	75	0,73	0,68	0,78
85	0,26	0,24	0,27	85	0,72	0,67	0,76
Crude	0,34	0,33	0,36	Crude	1,31	1,26	1,36
M-H combined	0,20	0,20	0,21	M-H combined	0,74	0,71	0,77
		P(M-H) =	0,00			P(M-H) =	0,13

Tab.24: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per classi d'età, per l'endpoint mortalità per tutte le cause.

Analizzando le Kaplan-Meyer per ogni sottogruppo d'età, per quanto riguarda il modello a coorte fissa si nota una netta differenziazione fra la curva di sopravvivenza dei vaccinati rispetto a quella dei non vaccinati nella popolazione al di sopra dei 45 anni (>3^a fascia d'età), mentre nei sottogruppi di popolazione più giovani gli intervalli di confidenza sono più ampi e in parte sovrapposti (vedi Fig.26):

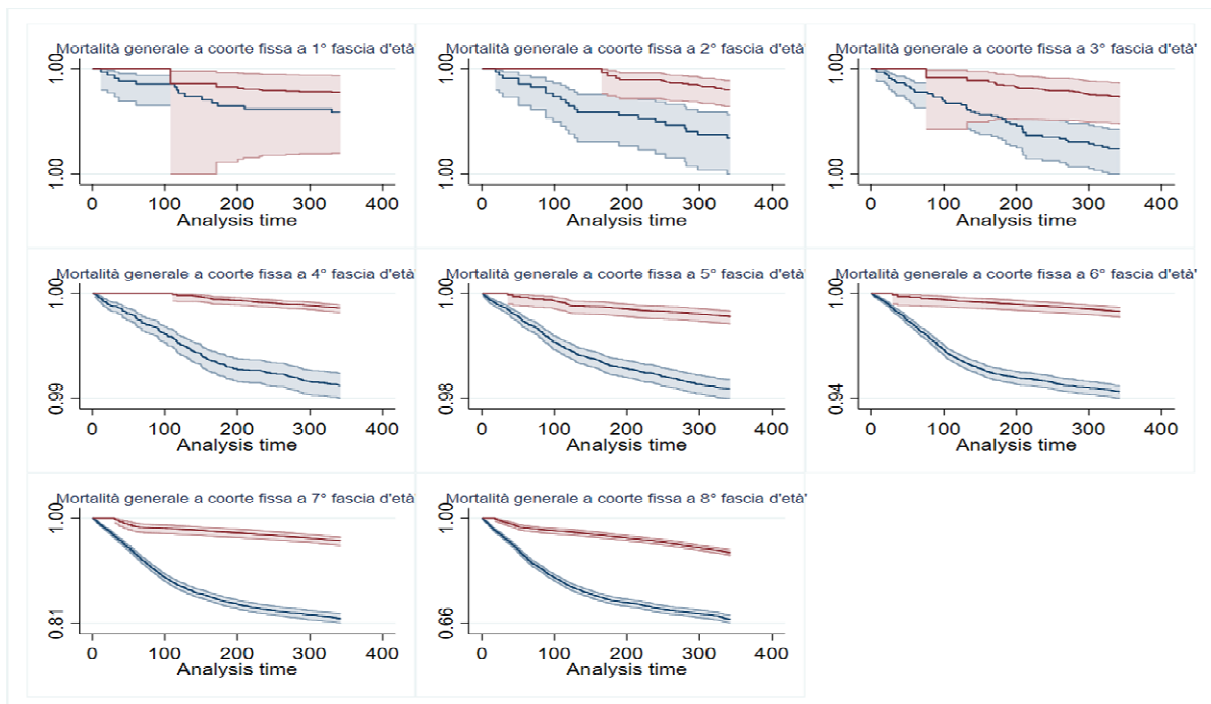


Fig.26: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte variabile, per l'endpoint mortalità per tutte le cause. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Nel modello a coorte variabile non si ha separazione tra le curve di sopravvivenza neanche nelle fasce di età più avanzate.

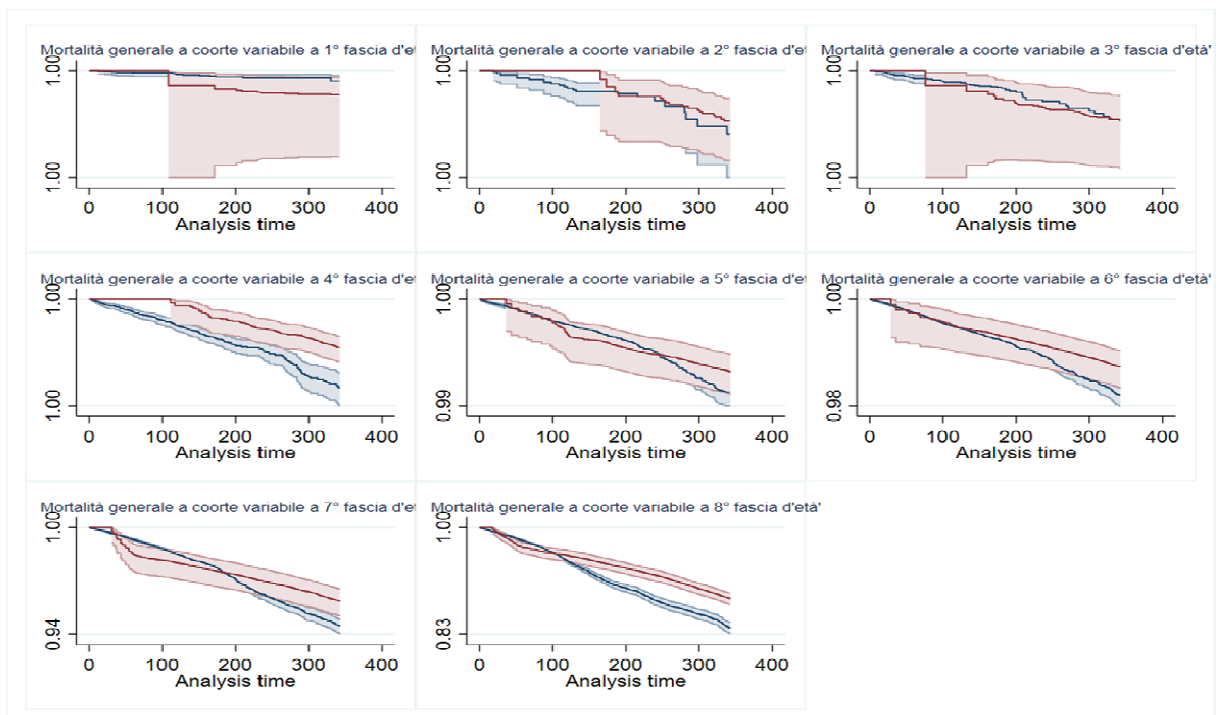


Fig.27: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte variabile, per l'endpoint mortalità per tutte le cause. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

È stata effettuata l'analisi di sopravvivenza usando il modello di Cox per hazard proporzionali, in cui è stata analizzata la variazione dell'hazard nel periodo di osservazione e rispetto alle covariate sesso ed età (variabile continua).

I risultati del modello di Cox, aggiustando per età e sesso, mostrano un effetto statisticamente significativo della vaccinazione sulla mortalità per tutte le cause con un HR pari allo 0,60 (95% IC: 0,57 – 0,64):

```

No. of subjects = 958,958           Number of obs = 1,771,772
No. of failures = 9,563
Time at risk   = 324735125
Log likelihood = -118208.95
LR chi2(3)     = 26825.91
Prob > chi2    = 0.0000
  
```

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
v	.60684	.0160962	-18.83	0.000	.576098	.6392225
sesso						
M	1.557457	.0324107	21.29	0.000	1.495211	1.622294
age	1.122216	.0009525	135.84	0.000	1.120351	1.124085

Tab.25: Hazard ratio aggiustato per sesso ed età utilizzando la regressione di Cox, per l'endpoint mortalità per tutte le cause.

Tuttavia, per poter applicare la regressione di Cox è indispensabile che gli hazard rate siano proporzionali. In questo caso il test dei ranghi per verificare l'assunzione di proporzionalità degli hazard su cui si basa il modello di Cox mostra un valore di chi2 di 7.24 (p=0.064) con sovrapposizione delle curve di sopravvivenza di vaccinati (v=1) e non vaccinati (v=0) – vedi Fig.28. Di conseguenza è plausibile supporre che il Modello di Cox sia di difficile applicazione al fine di stimare l'HR per mortalità per tutte le cause, nel confronto tra coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati.

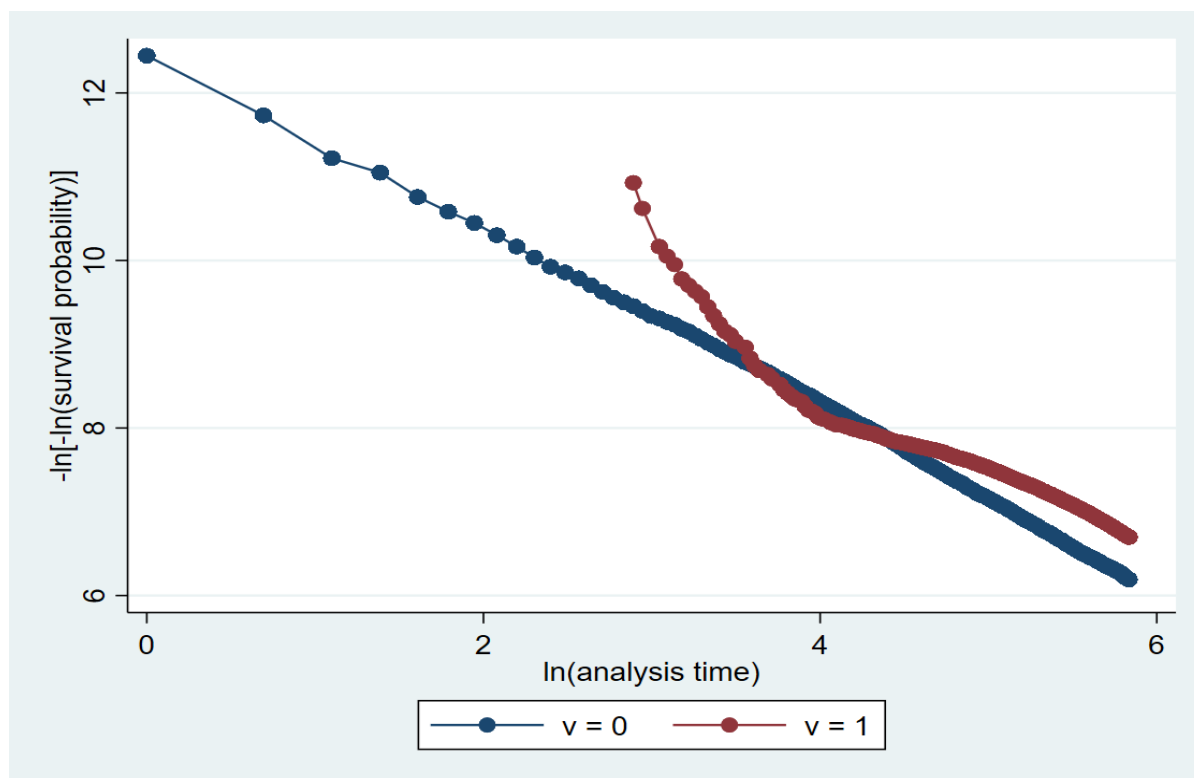


Fig.28: Proporzionalità dell'hazard rate della coorte dei vaccinati rispetto all'hazard dei non vaccinati, per l'endpoint mortalità per tutte le cause.

Stratificando la coorte dei vaccinati per tipologia di vaccino somministrato, e *confrontando ciascuna di queste sotto-coorti con il gruppo dei non vaccinati*, nel modello a coorte fissa si ottengono per tutte le tipologie di vaccino risultati di efficacia statisticamente significativi nella riduzione di incidenza di mortalità per tutte le cause rispetto ai non vaccinati. Le tipologie di vaccino somministrati prevalentemente in sottogruppi di popolazione, in particolare ChAdOx1/AstraZeneca riservato in Regione Lombardia a particolari categorie lavorative (insegnanti, forze dell'ordine, etc.) che hanno ricevuto la prima dose in via prioritaria nel corso dei primi mesi dell'anno e la seconda dose a distanza di 3 mesi, nel confronto con il gruppo dei non vaccinati risultano particolarmente efficaci per quanto riguarda l'endpoint di mortalità per tutte le cause, mentre i vaccini a m-RNA somministrati in prevalenza nelle fasce di popolazione più anziana e in fase avanzata della campagna vaccinale (fine 2021) sono risultati meno efficaci nel confronto con il gruppo dei non vaccinati appartenente mediamente a classi di età più giovani.

Stratificazione per Vaccino							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]	Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]
AZ	0,09	0,08	0,11	AZ	0,36	0,31	0,41
JJ	0,08	0,06	0,11	JJ	0,31	0,24	0,40
MO	0,64	0,60	0,68	MO	2,44	2,30	2,59
PF	0,35	0,33	0,37	PF	1,34	1,28	1,40

Tab.26: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per tipologia di vaccino somministrato, per l'endpoint mortalità per tutte le cause.

È possibile supporre che per i vaccini somministrati nel primo semestre del 2021 (ChAdOx1/AstraZeneca e Janssen) i risultati di efficacia vs il gruppo dei non vaccinati ottenuti nel modello a coorte fissa siano confermati nel modello a coorte variabile per effetto del limitato contributo apportato dai person days dei vaccinati al denominatore IR dei non vaccinati. Per quanto riguarda le tipologie di vaccino somministrate più tardi nel corso del 2021, come Moderna e Pfizer, in cui il contributo dei vaccinati al denominatore dell'IR dei non vaccinati è più rilevante, i risultati in termini di IRR si invertono nel modello a coorte variabile rispetto al modello a coorte fissa.

Di seguito si riportano i risultati della stratificazione dell'IRR relativo all'endpoint mortalità per tutte le cause per classe di età, sesso e tipologia di vaccino somministrato:

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+ Vaccino							
F Astrazeneca							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	16,91	18	0,00	0,00	69,76
25	0,63	0,01	4,94	25	2,02	0,04	15,69
35	0,00	0,00	0,76	35	0,00	0,00	2,50
45	0,03	0,00	0,17	45	0,11	0,00	0,62
55	0,10	0,05	0,18	55	0,36	0,18	0,65
65	0,06	0,04	0,09	65	0,25	0,16	0,38
75	0,03	0,02	0,05	75	0,13	0,09	0,20
85	0,22	0,13	0,35	85	0,60	0,35	0,95
Crude	0,06	0,05	0,08	Crude	0,23	0,18	0,29
M-H combined	0,07	0,05	0,08	M-H combined	0,23	0,19	0,29

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

M Astrazeneca							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	7,16	18	0,00	0,00	32,08
25	0,00	0,00	2,13	25	0,00	0,00	8,01
35	0,22	0,01	1,32	35	0,80	0,02	4,82
45	0,11	0,04	0,27	45	0,45	0,14	1,07
55	0,07	0,04	0,13	55	0,31	0,17	0,53
65	0,06	0,05	0,08	65	0,31	0,23	0,41
75	0,05	0,04	0,06	75	0,25	0,18	0,32
85	0,18	0,08	0,34	85	0,54	0,25	1,04
Crude	0,12	0,10	0,15	Crude	0,50	0,42	0,60
M-H combined	0,06	0,05	0,08	M-H combined	0,29	0,25	0,35

P(M-H) = 0,02

P(M-H) = 0,42

Tab.27: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità per tutte le cause per il vaccino Astrazeneca.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Janssen							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	136,19	18	0,00	0,00	561,85
25	0,00	0,00	39,32	25	0,00	0,00	125,01
35	0,00	0,00	4,95	35	0,00	0,00	16,38
45	0,00	0,00	0,26	45	0,00	0,00	0,95
55	0,08	0,02	0,21	55	0,30	0,08	0,79
65	0,09	0,03	0,21	65	0,41	0,15	0,91
75	0,06	0,01	0,17	75	0,24	0,05	0,72
85	0,17	0,05	0,43	85	0,45	0,12	1,16
Crude	0,06	0,03	0,09	Crude	0,21	0,12	0,33
M-H combined	0,08	0,05	0,14	M-H combined	0,32	0,20	0,52

P(M-H) = 0,94

P(M-H) = 0,99

M Janssen							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	15,15	18	0,00	0,00	67,92
25	0,00	0,00	7,13	25	0,00	0,00	26,88
35	0,45	0,01	2,72	35	1,66	0,04	9,97
45	0,12	0,03	0,32	45	0,48	0,13	1,27
55	0,11	0,05	0,20	55	0,45	0,22	0,83
65	0,11	0,06	0,18	65	0,52	0,28	0,88
75	0,12	0,05	0,23	75	0,58	0,25	1,16
85	0,20	0,04	0,58	85	0,60	0,12	1,76
Crude	0,10	0,07	0,13	Crude	0,39	0,28	0,53
M-H combined	0,12	0,09	0,16	M-H combined	0,52	0,38	0,71

P(M-H) = 0,90

P(M-H) = 0,98

Tab.28: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità per tutte le cause per il vaccino Janssen.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	5,58	18	0,00	0,00	23,02
25	0,00	0,00	2,56	25	0,00	0,00	8,15
35	0,35	0,04	1,43	35	1,15	0,13	4,75
45	0,29	0,13	0,58	45	1,06	0,47	2,12
55	0,17	0,09	0,31	55	0,63	0,32	1,14
65	0,26	0,19	0,35	65	1,15	0,85	1,53
75	0,27	0,24	0,32	75	1,15	0,99	1,33
85	0,38	0,34	0,42	85	1,03	0,93	1,14
Crude	0,74	0,68	0,80	Crude	2,68	2,47	2,89
M-H combined	0,32	0,30	0,35	M-H combined	1,06	0,98	1,15

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,69

M Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,35	0,04	1,62	18	1,59	0,17	7,27
25	1,29	0,45	3,37	25	4,87	1,68	12,68
35	0,64	0,22	1,55	35	2,33	0,79	5,69
45	0,19	0,09	0,37	45	0,76	0,34	1,49
55	0,37	0,26	0,52	55	1,54	1,06	2,17
65	0,19	0,15	0,23	65	0,92	0,73	1,15
75	0,20	0,17	0,23	75	0,99	0,86	1,15
85	0,27	0,23	0,31	85	0,82	0,70	0,95
Crude	0,54	0,49	0,59	Crude	2,19	2,00	2,39
M-H combined	0,23	0,21	0,26	M-H combined	0,95	0,87	1,03

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Tab.29: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità per tutte le cause per il vaccino Moderna.

Stratificazione per Sesso+Fascia d'età+Vaccino							
F Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	1,36	18	0,00	0,00	5,60
25	0,57	0,14	2,08	25	1,81	0,45	6,61
35	0,34	0,14	0,77	35	1,14	0,48	2,55
45	0,18	0,11	0,29	45	0,67	0,41	1,04
55	0,21	0,15	0,28	55	0,76	0,55	1,04
65	0,27	0,22	0,33	65	1,19	0,97	1,45
75	0,18	0,16	0,20	75	0,75	0,67	0,85
85	0,25	0,22	0,27	85	0,66	0,61	0,72
Crude	0,36	0,34	0,39	Crude	1,31	1,23	1,40
M-H combined	0,23	0,21	0,24	M-H combined	0,74	0,69	0,79

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

M Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,38	0,12	1,06	18	1,68	0,55	4,76
25	0,18	0,04	0,57	25	0,69	0,17	2,16
35	0,31	0,15	0,59	35	1,12	0,55	2,17
45	0,28	0,20	0,38	45	1,10	0,80	1,51
55	0,26	0,21	0,33	55	1,09	0,86	1,38
65	0,18	0,16	0,22	65	0,91	0,78	1,06
75	0,16	0,14	0,18	75	0,80	0,72	0,90
85	0,19	0,17	0,21	85	0,57	0,51	0,64
Crude	0,34	0,32	0,36	Crude	1,37	1,28	1,46
M-H combined	0,19	0,18	0,20	M-H combined	0,77	0,73	0,83

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Tab.30: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint mortalità per tutte le cause per il vaccino Pfizer.

3.4 Efficacia dei vaccini anti-COVID 19 nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione covid-correlata nella popolazione di ATS di Bergamo.

Come per la mortalità, anche per misurare l'efficacia dei vaccini anti-Covid19 nella riduzione dell'ospedalizzazione covid-correlata è stata misurata *la riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione covid-correlata nella coorte dei vaccinati con ciclo primario (812.817 assistiti) rispetto alla coorte dei non vaccinati (146.184 assistiti), nel periodo 24/01/2021 – 31/12/2021*, in termini di Incidence Rate Ratio (IRR) - rapporto di tassi di incidenza per ospedalizzazione covid correlata. Anche per questo endpoint sono state eseguite le analisi sia secondo un modello a “coorte fissa” che per secondo un modello a “coorte variabile”.

È stato considerato solo il primo evento di ospedalizzazione. Tuttavia, nel caso di paziente ricoverato sia prima che dopo la data di completamento della vaccinazione è stato considerato il primo evento per entrambi i casi. I ricoveri covid-correlati sono stati identificati sulla base dei seguenti codici patologia ricercati nelle SDO (nelle sezioni diagnosi principale, diagnosi secondaria 1 e 2):

- 043.11 Malattia da SARS conclamata
- 480.41 Polmonite COVID-19 virus identificato
- 518.91 ARDS in COVID-19 virus identificato
- 518.92 ARDS in COVID-19 virus non identificato

Per ogni IRR è stato calcolato intervallo di confidenza, stima aggregata grezza e stima aggiustata con metodo di Mentel Hensen (e relativo p).

Sono stati ottenuti risultati di efficacia della vaccinazione anti-Covid19 nella riduzione della ospedalizzazione covid-correlata di ampia magnitudine e coerenti sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile. Infatti nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 ha dimostrato un'effectiveness (1-IRR) pari al 97%, (IC 95%, 96-97) e nel modello a coorte variabile un'effectiveness pari al 90% (IC5%, 88 -92):

Ospedalizzazioni Covid correlate							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
	IRR	[95% conf.	interval]		IRR	[95% conf.	interval]
	0,03	0,03	0,04		0,10	0,08	0,12

Tab.31: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza per l'endpoint ospedalizzazione covid-correlata, calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile.

Dalle curve di sopravvivenza si evidenzia una magnitudine dell'effetto particolarmente evidente nel modello a coorte fissa:

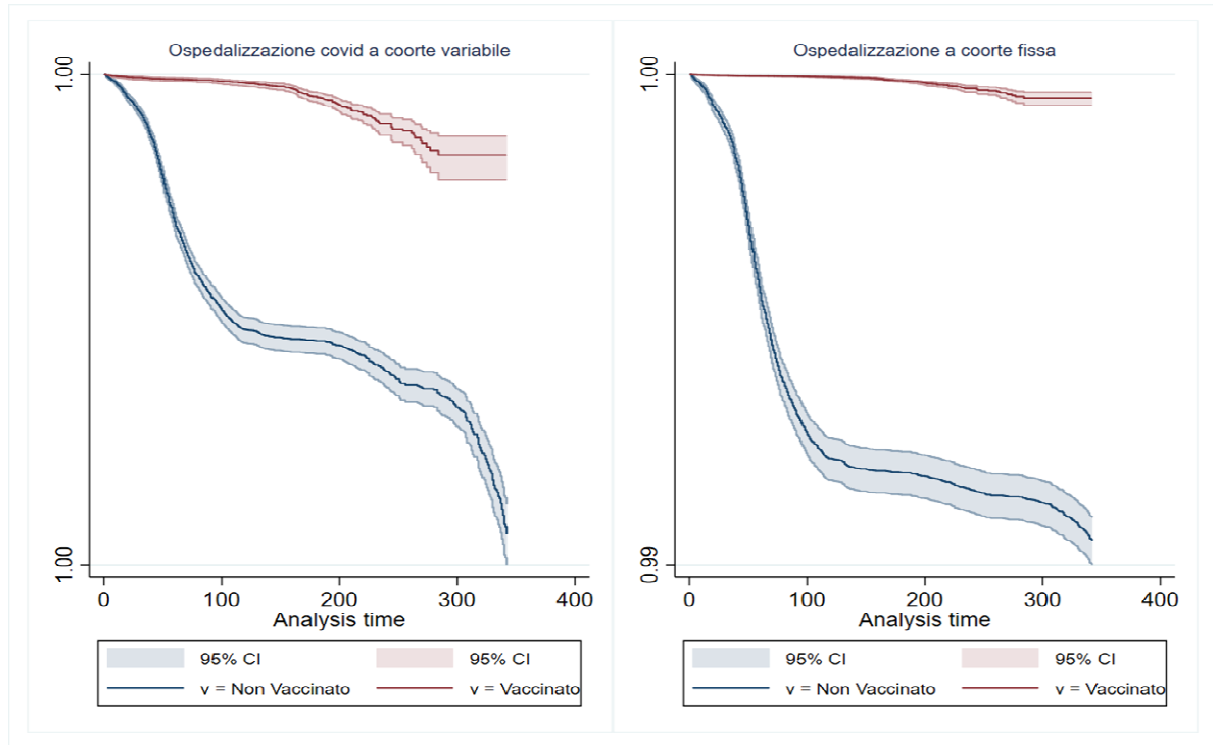


Fig.29: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati nel modello a coorte fissa e nel modello a coorte variabile, per l'endpoint ospedalizzazione covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Nella stratificazione per classi d'età dell'IRR per mortalità covid-correlata, si riscontra una mancanza di eventi nelle classi di età più giovani. A partire dai 45 anni i risultati di efficacia ($1 - \text{IRR}$) della vaccinazione anti-Covid19 appaiono di ampia magnitudine in tutte le classi di età (vedi tabella seguente n.):

Stratificazione per Classe di età							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	0,36	18	0,00	0,00	1,56
25	0,02	0,00	0,07	25	0,06	0,01	0,22
35	0,01	0,00	0,04	35	0,04	0,01	0,12
45	0,02	0,01	0,03	45	0,07	0,04	0,11
55	0,02	0,01	0,03	55	0,07	0,05	0,11
65	0,01	0,01	0,02	65	0,06	0,04	0,09
75	0,02	0,02	0,03	75	0,08	0,06	0,11
85	0,04	0,02	0,06	85	0,09	0,06	0,14
Crude	0,03	0,03	0,04	Crude	0,10	0,08	0,12
M-H combined	0,02	0,02	0,03	M-H combined	0,07	0,06	0,08
		P(M-H) =	0,14			P(M-H) =	0,76

Tab.32: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per classi d'età, per l'endpoint ospedalizzazione covid-correlata.

Analizzando le Kaplan-Meyer per ogni sotto-gruppo d'età, sia per quanto riguarda il modello a coorte fissa che per il modello a coorte variabile, si nota una netta differenziazione fra la curva di sopravvivenza dei vaccinati rispetto a quella dei non vaccinati nella popolazione al di sopra dei 45 anni (>3^o fascia d'età), mentre nei sottogruppi di popolazione più giovani gli intervalli di confidenza sono più ampi, seppur senza sovrapposizione (vedi Fig. 30 e Fig. 31):

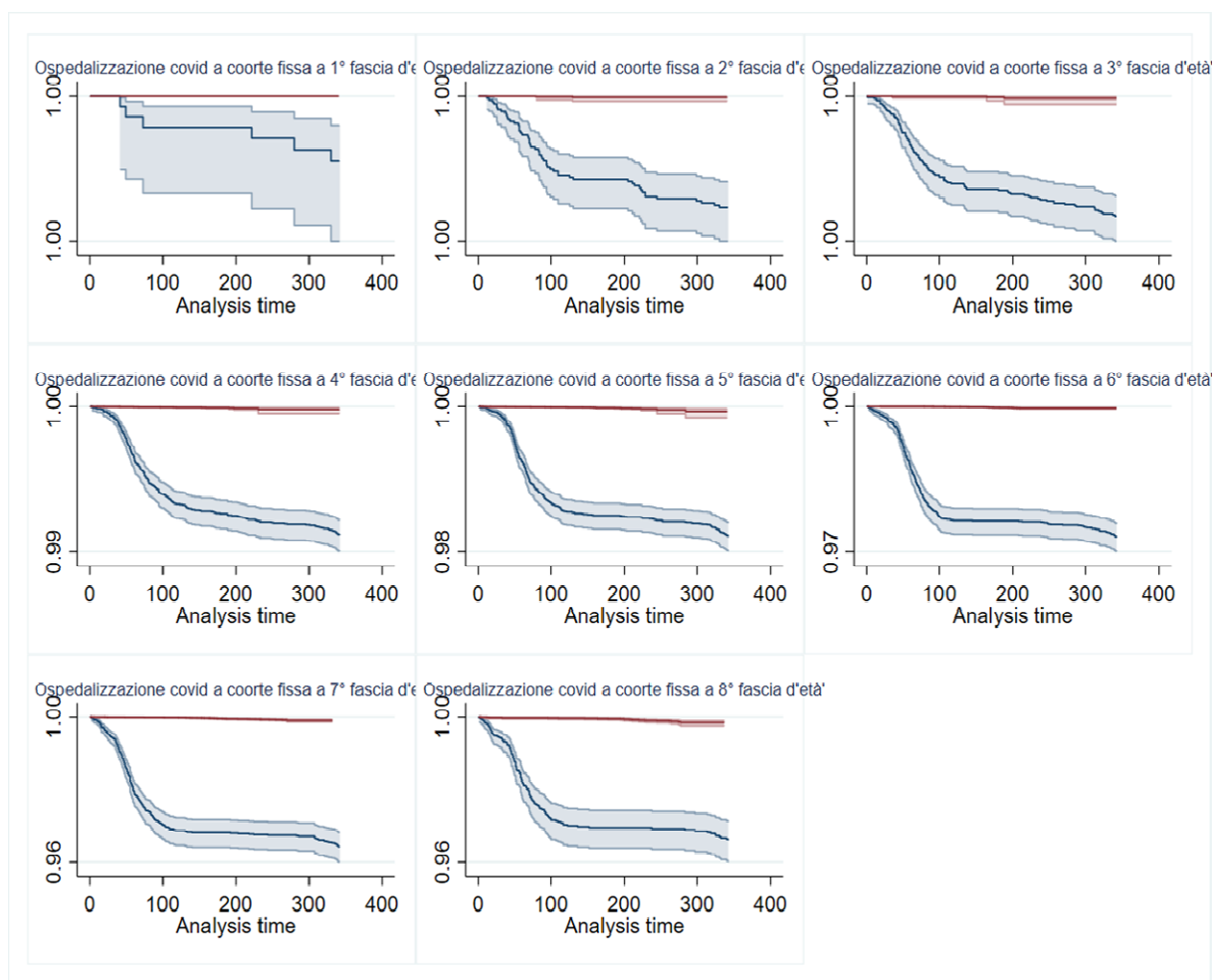


Fig.30: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte fissa, per l'endpoint ospedalizzazione covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

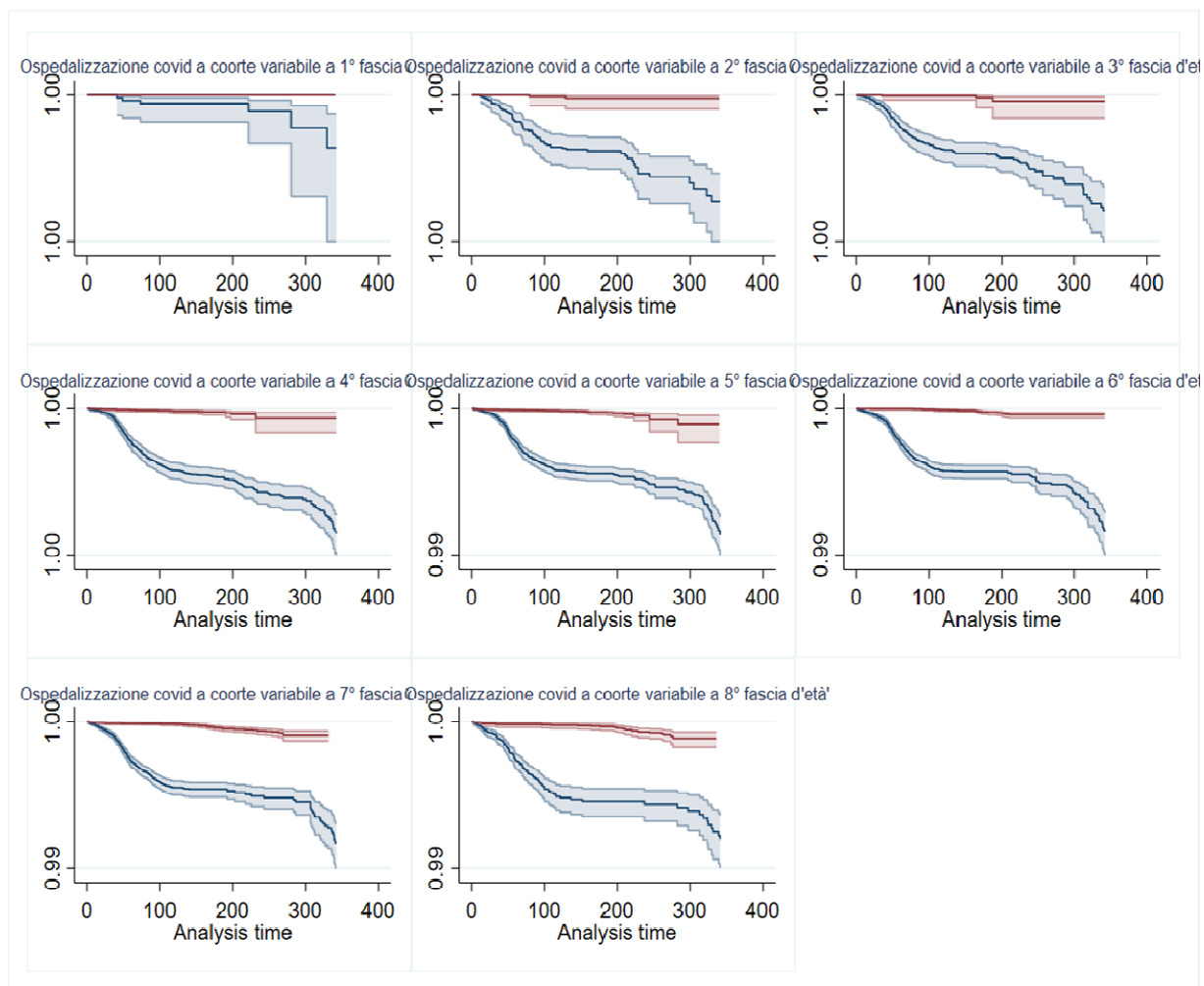


Fig.31: Curve di sopravvivenza della coorte dei vaccinati vs coorte dei non vaccinati per classi d'età nel modello a coorte variabile, per l'endpoint ospedalizzazione covid-correlata. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Stratificando la coorte dei vaccinati per tipologia di vaccino somministrato, e *confrontando ciascuna di queste sotto-coorti con il gruppo dei non vaccinati*, sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile si ottengono per tutte le tipologie di vaccino risultati di efficacia di ampia magnitudine nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione covid-correlata rispetto ai non vaccinati:

Stratificazione per Vaccino							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]	Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]
AZ	0,04	0,02	0,05	AZ	0,12	0,08	0,17
JJ	0,09	0,06	0,14	JJ	0,30	0,19	0,46
MO	0,03	0,02	0,04	MO	0,08	0,05	0,13
PF	0,02	0,02	0,03	PF	0,08	0,06	0,10

Tab.33: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per tipologia di vaccino somministrato, per l'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause.

Di seguito si riportano i risultati della stratificazione dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione covid-correlata per classe di età e tipologia di vaccino somministrato:

Stratificazione per Vaccino + Classe di età Astra Zeneca							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	8,51	18	0,00	0,00	36,91
25	0,00	0,00	0,37	25	0,00	0,00	1,15
35	0,00	0,00	0,16	35	0,00	0,00	0,50
45	0,02	0,00	0,07	45	0,07	0,01	0,24
55	0,02	0,01	0,05	55	0,07	0,03	0,16
65	0,02	0,01	0,03	65	0,06	0,03	0,12
75	0,03	0,01	0,05	75	0,10	0,05	0,18
85	0,09	0,00	0,52	85	0,22	0,01	1,26
Crude	0,04	0,02	0,05	Crude	0,12	0,08	0,17
M-H combined	0,02	0,01	0,03	M-H combined	0,07	0,05	0,11

P(M-H) = 0,83 P(M-H) = 0,94

Stratificazione per Vaccino + Classe di età Janssen							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	38,01	18	0,00	0,00	164,88
25	0,00	0,00	2,43	25	0,00	0,00	7,49
35	0,00	0,00	0,60	35	0,00	0,00	1,86
45	0,09	0,03	0,20	45	0,29	0,09	0,69
55	0,06	0,03	0,13	55	0,20	0,09	0,41
65	0,06	0,02	0,15	65	0,24	0,08	0,58
75	0,12	0,02	0,36	75	0,43	0,09	1,28
85	0,31	0,01	1,74	85	0,75	0,02	4,23
Crude	0,09	0,06	0,14	Crude	0,30	0,19	0,46
M-H combined	0,07	0,05	0,11	M-H combined	0,25	0,17	0,38

P(M-H) = 0,87 P(M-H) = 0,93

Tab.34: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione covid-correlata per i vaccini a vettore virale (Astrazeneca e Janssen)

Stratificazione per Vaccino + Classe di età							
Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	1,77	18	0,00	0,00	7,67
25	0,00	0,00	0,22	25	0,00	0,00	0,66
35	0,00	0,00	0,11	35	0,00	0,00	0,35
45	0,02	0,00	0,07	45	0,07	0,01	0,25
55	0,01	0,00	0,04	55	0,02	0,00	0,12
65	0,01	0,00	0,04	65	0,06	0,02	0,15
75	0,03	0,01	0,05	75	0,09	0,05	0,17
85	0,01	0,00	0,04	85	0,03	0,00	0,09
Crude	0,03	0,02	0,04	Crude	0,08	0,05	0,13
M-H combined	0,02	0,01	0,02	M-H combined	0,05	0,04	0,09

P(M-H) = 0,80

P(M-H) = 0,67

Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,00	0,00	0,48	18	0,00	0,00	2,10
25	0,03	0,00	0,10	25	0,08	0,01	0,31
35	0,02	0,00	0,06	35	0,06	0,01	0,17
45	0,01	0,00	0,03	45	0,04	0,01	0,09
55	0,02	0,01	0,03	55	0,05	0,03	0,10
65	0,01	0,00	0,02	65	0,04	0,01	0,08
75	0,02	0,01	0,03	75	0,06	0,04	0,10
85	0,04	0,03	0,07	85	0,11	0,07	0,17
Crude	0,02	0,02	0,03	Crude	0,08	0,06	0,10
M-H combined	0,02	0,01	0,02	M-H combined	0,06	0,05	0,08

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,18

Tab.35: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione covid-correlata per i vaccini a mRNA (Moderna e Pfizer)

3.5 Efficacia dei vaccini anti-COVID 19 nella riduzione dell'incidenza di ospedalizzazione per tutte le cause nella popolazione di ATS di Bergamo.

In via esplorativa è stato misurato anche l'IRR (Incidence Rate Ratio) per ospedalizzazione per tutte le cause, ovvero il rapporto fra l'incidenza di ricovero per tutte le cause nel gruppo dei vaccinati (IRvaccinati) rispetto all'incidenza di ricovero per tutte le cause nel gruppo dei non vaccinati (IRnon vaccinati), stratificando per fasce d'età, per sesso e tipo di vaccino somministrato. Per ogni IRR è stato calcolato intervallo di confidenza, stima aggregata grezza e stima aggiustata con metodo di Mantel Hensen (e relativo p).

Gli IR/IRR sono stati calcolati sia tenendo le due coorti separate, in cui il non vaccinato è esclusivamente il paziente che non si è mai vaccinato nel periodo di osservazione (coorte fissa) sia considerando il vaccinato come appartenente alla coorte dei non vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale (coorte variabile).

È stato considerato solo il primo evento di ospedalizzazione. Tuttavia, nel caso di paziente ricoverato sia prima che dopo la data di completamento della vaccinazione è stato considerato il primo evento per entrambi i casi.

Per ogni IRR è stato calcolato intervallo di confidenza, stima aggregata grezza e stima aggiustata con metodo di Mantel Hensen (e relativo p).

L'Incidence Rate Ratio, per entrambe le modalità di selezione della coorte vede un'ospedalizzazione per tutte le cause maggiore nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Infatti nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 risulta incrementare il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause del 7%, IRR 1,07 (IC 95%: 1,04-1,09) e nel modello a coorte variabile del 20%, IRR 1,20 (IC 95%: 1,18-1,22).

Ospedalizzazione per tutte le cause							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
	IRR	[95% conf.	interval]		IRR	[95% conf.	interval]
	1,07	1,04	1,09		1,20	1,18	1,22

Tab.36: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza per l'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause, calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile.

Stratificando per età, però, e applicando il test di Mantel Haenszel, si nota una differenza significativa negli strati, per cui una stima aggregata pare di dubbia applicazione per descrivere l'effetto del vaccino sull'ospedalizzazione per tutte le cause. Le stime disaggregate,

dunque, vedono degli effetti protettivi o dannosi variabili sulle differenti fasce d'età ma comunque molto flebili:

Stratificazione per Classe di età							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,76	0,69	0,84	18	0,95	0,88	1,03
25	0,61	0,57	0,65	25	0,63	0,60	0,66
35	0,91	0,86	0,97	35	0,88	0,84	0,92
45	1,17	1,10	1,24	45	1,22	1,18	1,27
55	1,12	1,06	1,19	55	1,17	1,13	1,21
65	0,99	0,94	1,05	65	1,17	1,13	1,20
75	0,70	0,66	0,74	75	1,05	1,02	1,09
85	0,66	0,62	0,71	85	0,95	0,90	1,00
Crude	1,07	1,04	1,09	Crude	1,20	1,18	1,22
M-H combined	0,87	0,85	0,89	M-H combined	1,03	1,01	1,04
		P(M-H) =	0,00			P(M-H) =	0,00

Tab.37: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per classi d'età, per l'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause.

Facendo un'analisi per i sottogruppi identificati sulla base della tipologia di vaccino somministrato, e confrontando ciascuno di questi sotto-gruppi vs il gruppo dei non vaccinati, sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile, si ottengono risultati contrastanti, con trend più favorevole nel caso dei vaccini a vettore virale (AstraZeneca e Janssen) rispetto ai vaccini a mRNA (Moderna e Pfizer) nel contro verso il gruppo dei non vaccinati:

Stratificazione per Vaccino							
Coorte Fissa				Coorte Variabile			
Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]	Vaccino	IRR	[95% conf.	interval]
AZ	0,98	0,95	1,01	AZ	1,11	1,08	1,14
JJ	0,80	0,76	0,85	JJ	0,91	0,86	0,96
MO	1,20	1,16	1,23	MO	1,35	1,32	1,39
PF	1,07	1,05	1,10	PF	1,21	1,19	1,23

Tab.38: Incidence Rate Ratio (IRR) e rispettivi intervalli di confidenza calcolati con modello a coorte fissa e modello a coorte variabile, stratificati per tipologia di vaccino somministrato, per l'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause.

Di seguito si riportano i risultati della stratificazione dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione covid-correlata per classe di età e tipologia di vaccino somministrato:

Stratificazione per Vaccino + Classe di età							
Astra Zeneca							
Classe Età	Coorte Fissa			Coorte Variabile			
	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,55	0,37	0,78	18	0,69	0,47	0,97
25	0,44	0,37	0,52	25	0,46	0,39	0,53
35	0,73	0,64	0,84	35	0,70	0,61	0,80
45	0,96	0,87	1,06	45	1,01	0,92	1,10
55	0,94	0,87	1,01	55	0,98	0,93	1,04
65	0,83	0,78	0,88	65	0,97	0,92	1,02
75	0,56	0,52	0,60	75	0,84	0,79	0,90
85	0,72	0,55	0,93	85	1,03	0,79	1,33
Crude	0,98	0,95	1,01	Crude	1,11	1,08	1,14
M-H combined	0,75	0,73	0,78	M-H combined	0,90	0,87	0,92

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Janssen							
Classe Età	Coorte Fissa			Coorte Variabile			
	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,92	0,47	1,62	18	1,15	0,59	2,02
25	0,45	0,29	0,67	25	0,47	0,30	0,69
35	0,73	0,56	0,94	35	0,70	0,54	0,90
45	1,04	0,92	1,18	45	1,09	0,98	1,22
55	0,92	0,83	1,01	55	0,96	0,88	1,04
65	0,78	0,69	0,88	65	0,91	0,82	1,02
75	0,64	0,52	0,79	75	0,97	0,78	1,19
85	0,70	0,41	1,11	85	1,00	0,59	1,59
Crude	0,80	0,76	0,85	Crude	0,91	0,86	0,96
M-H combined	0,84	0,80	0,89	M-H combined	0,94	0,89	0,99

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Tab.39: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause per i vaccini a vettore virale (Astrazeneca e Janseen)

Stratificazione per Vaccino + Classe di età							
Moderna							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,82	0,70	0,96	18	1,03	0,89	1,18
25	0,63	0,56	0,70	25	0,65	0,59	0,72
35	0,99	0,89	1,10	35	0,95	0,86	1,05
45	1,22	1,11	1,34	45	1,28	1,18	1,39
55	1,25	1,15	1,36	55	1,30	1,22	1,40
65	1,00	0,93	1,07	65	1,17	1,10	1,24
75	0,72	0,68	0,77	75	1,09	1,03	1,15
85	0,69	0,64	0,76	85	0,99	0,92	1,07
Crude	1,20	1,16	1,23	Crude	1,35	1,32	1,39
M-H combined	0,89	0,86	0,92	M-H combined	1,08	1,05	1,10

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Pfizer							
Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]	Classe Età	IRR	[95% conf.	interval]
18	0,75	0,68	0,84	18	0,94	0,87	1,03
25	0,63	0,59	0,67	25	0,65	0,62	0,69
35	0,93	0,87	0,99	35	0,89	0,85	0,94
45	1,22	1,14	1,30	45	1,28	1,22	1,33
55	1,22	1,15	1,29	55	1,27	1,22	1,33
65	1,13	1,07	1,19	65	1,33	1,28	1,38
75	0,74	0,70	0,78	75	1,11	1,07	1,15
85	0,65	0,60	0,70	85	0,93	0,88	0,98
Crude	1,07	1,05	1,10	Crude	1,21	1,19	1,23
M-H combined	0,91	0,89	0,94	M-H combined	1,08	1,06	1,09

P(M-H) = 0,00

P(M-H) = 0,00

Tab.40: Stratificazione per sesso e classi d'età dell'IRR relativo all'endpoint ospedalizzazione per tutte le cause per i vaccini a vettore virale (Astrazeneca e Janssen)

3.6 Sicurezza dei vaccini anti-Covid19 nella popolazione di ATS Bergamo

L'analisi della sicurezza dei vaccini anti-Covid19 si è focalizzata sugli eventi avversi emersi nell'ambito del monitoraggio post-registrativo come di particolare interesse (AESI), in particolare sulla correlazione fra vaccinazione anti-Covid19 ed eventi di pericardite, miocardite e trombosi.

Relativamente a questi AESI sono state analizzate le segnalazioni spontanee di ADR relative alla provincia di Bergamo confluite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Nell'anno 2021 è stata registrata un'incidenza di segnalazione spontanea relativamente ai tre AESI (miocardite, pericardite, trombosi) pari a *1 segnalazione ogni 65.574 dosi di vaccino somministrate* (34 segnalazioni totali su 2.229.538 somministrazioni), stratificate per tipologia di vaccino come nel grafico seguente:

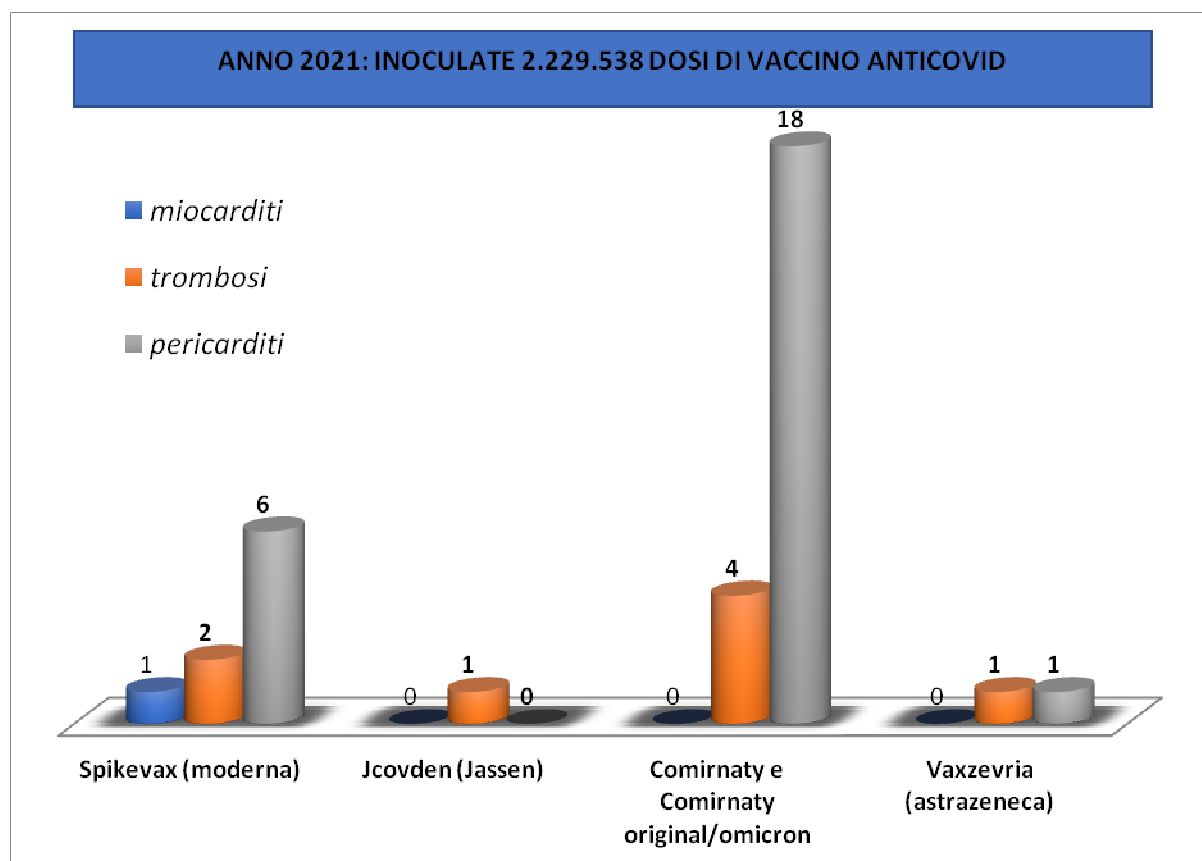


Fig.32: Numero di segnalazioni spontanee di ADR relative a miocarditi, trombosi e pericarditi nell'ATS di Bergamo nel 2021.

Nel 2022 l'incidenza cumulativa della segnalazione spontanea relativamente ai tre AESI miocardite, pericardite e trombosi è risultata pari a *1 segnalazione ogni 39.790*

somministrazioni inoculate (17 segnalazioni su un totale di 676.438 somministrazioni) di seguito ripartite per tipologia di vaccino:

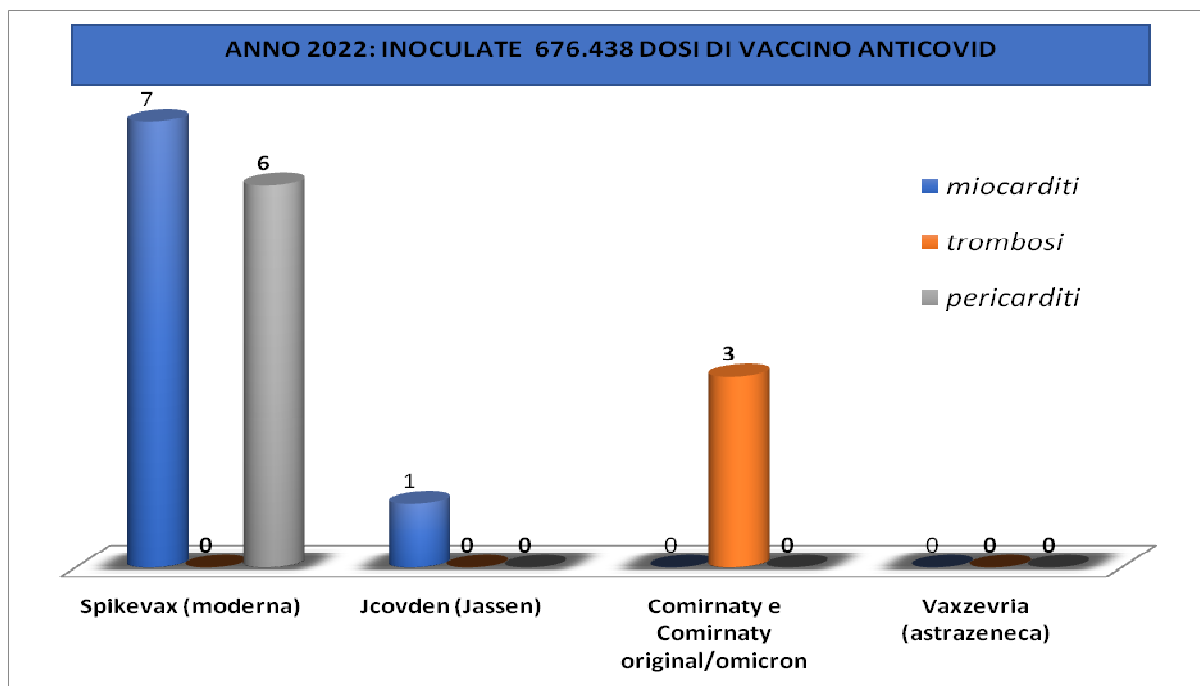


Fig.33: Numero di segnalazioni spontanee di ADR relative a miocarditi, trombosi e pericarditi nell'ATS di Bergamo nel 2022.

Nel 2023 il numero complessivo di segnalazioni spontanee si è ridotto a soltanto due segnalazioni di pericardite relative al vaccino Pfizer/Comirnaty su un totale di 68.845 somministrazioni effettuate:

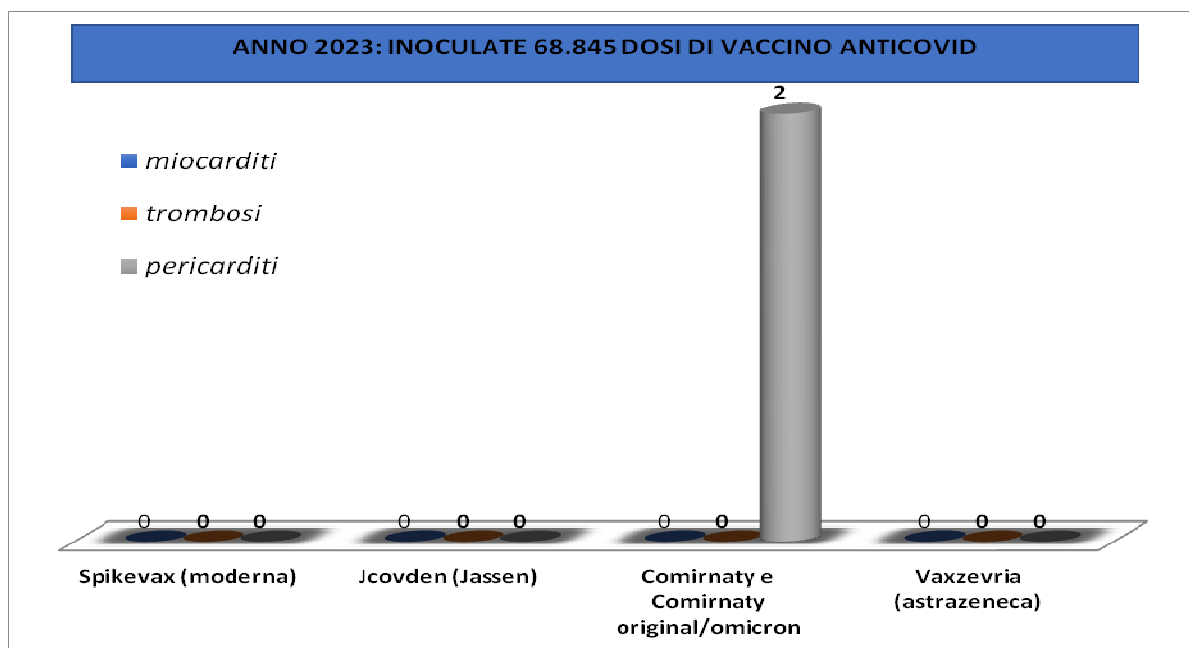


Fig.34: Numero di segnalazioni spontanee di ADR relative a miocarditi, trombosi e pericarditi nell'ATS di Bergamo nel 2023.

A livello nazionale, al 27/12/2022, data dell'ultimo Rapporto di Sorveglianza dei vaccini Covid-19 di AIFA, complessivamente risultano inserite 140.595 segnalazioni di evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 144.354.770 dosi di vaccino somministrate, con un tasso di segnalazione di 97 ogni 100.000 dosi somministrate. Per quanti riguarda gli AESI considerati in questo lavoro di tesi (miocardite, pericardite, trombosi), a livello nazionale nel biennio 27/12/2020-27/12/2022 l'incidenza cumulativa di segnalazioni spontanee è risultata pari a: 3250 segnalazioni su un totale di 144.354.770 dosi di vaccino somministrate, con *un tasso di segnalazione di 2,25 segnalazioni di AESI ogni 100.000 dosi somministrate*. Il dato nazionale è in linea con quello rilevato in ATS Bergamo, infatti nel biennio 27/12/2020-27/12/2022 l'incidenza cumulativa di segnalazioni spontanee è risultata pari a: 75 segnalazioni su un totale di 2.905.976 somministrazioni inoculate, *per un tasso di 2,58 segnalazioni di AESI ogni 100.000 dosi somministrate*.

Tenendo sempre conto della scarsa rilevanza statistica del dato, emerge una maggiore casistica di sospette miocarditi da vaccino Spikevax (Moderna) rispetto agli altri in commercio e in particolare sui soggetti di sesso maschile. Si evidenzia, infatti, che su un totale di 9 segnalazioni di miocardite n.8 sono risultate correlate al vaccino Spikevax, su un totale di 763.361 inoculazioni somministrate (per un tasso di 1,05 eventi di miocardite ogni 100.000 inoculazioni somministrate) e in tutti i casi è stato accertato il nesso di causalità (Naranjo) dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Regione Lombardia. Anche per quanto riguarda le pericarditi, nel biennio 27/12/2020 - 27/12/2022, l'incidenza maggiore di segnalazioni spontanee è risultata correlata a Spikevax (1,58 ogni 100.000 inoculazioni) e a Comirnaty/Pfizer (1,05 ogni 100.000 inoculazioni), mentre per quanto riguarda le trombosi il tasso di incidenza di segnalazioni spontanee più elevato è risultato associato al vaccino Janssen (2,44 ogni 100.000 inoculazioni).

Oltre alle segnalazioni spontanee registrate nella Rete nazionale di Farmacovigilanza di AIFA, sono stati ricercati attivamente gli eventi AESI nei flussi amministrativi delle SDO di ricovero (nelle sezioni diagnosi principale, diagnosi secondaria 1 e 2) codificate a livello ICD-9 come di seguito:

- Miocarditi (codice ICD9-CM 422.x),
- Pericarditi (codice ICD9-CM 420.x, 423.1 e 423.2)
- Endocarditi (codice ICD9-CM 421.x)
- Trombosi

- codice ICD9-CM 325 e 4376: “Flebite e tromboflebite dei seni venosi intracranici”
- codice ICD9-CM 415.1: “Embolia polmonare e infarto polmonare”
- codice ICD9-CM 452 e 453: “Embolia e trombosi di altre vene”

Per tutti i suddetti codici ICD è stato eseguito un confronto tra 2020 vs 2021 vs 2022, comparando nello specifico il numero di eventi di ricovero sul totale dei ricoveri intercorsi, al fine di individuare differenze significative fra prima e dopo la campagna vaccinale. Di seguito riportate il numero di ricoveri (prima riga) e percentuali (seconda riga) degli eventi negli anni esaminati. 0=assenza 1=presenza dell’evento miocardite, ovvero con 1 sono indicati i ricoveri per miocardite mentre con 0 i ricoveri per tutte le altre cause. I dati ricavati sono stati estratti dal flusso SDO comprendente l’intera popolazione assistita dell’ATS di Bergamo:

miocarditi	anno			Total
	2020	2021	2022	
0	102,587 99.97	111,625 99.97	88,951 99.97	303,163 99.97
1	32 0.03	37 0.03	24 0.03	93 0.03
Total	102,619 100.00	111,662 100.00	88,975 100.00	303,256 100.00

Pearson chi2(2) = 0.6267 Pr = 0.731

Tab.41: Numero di ricoveri per miocardite (1) su numero di ricoveri totali (0) nel 2020 vs 2021 vs 2022 in ATS Bergamo.

Dal confronto tra 2020 vs 2021 vs 2022 non emergono differenze statisticamente significative e la % di ricoveri per miocardite sul totale dei ricoveri si mantiene costante attorno allo 0,03%. Per quanto riguarda i ricoveri per pericardite risultano invece differenze di frequenza statisticamente significative nell’anno 2021 rispetto al 2020:

pericarditi	anno			Total
	2020	2021	2022	
0	102,548 99.93	111,549 99.90	88,882 99.90	302,979 99.91
1	71 0.07	113 0.10	93 0.10	277 0.09
Total	102,619 100.00	111,662 100.00	88,975 100.00	303,256 100.00

Pearson chi2(2) = **8.4018** Pr = **0.015**

Tab.42: Numero di ricoveri per pericardite (1) su numero di ricoveri totali (0) nel 2020 vs 2021 vs 2022 in ATS Bergamo.

Anche per quanto concerne i ricoveri per endocardite risultano differenze di frequenza statisticamente significative nell'anno 2021:

endocarditi	anno			Total
	2020	2021	2022	
0	102,553 99.94	111,551 99.90	88,897 99.91	303,001 99.92
1	66 0.06	111 0.10	78 0.09	255 0.08
Total	102,619 100.00	111,662 100.00	88,975 100.00	303,256 100.00

Pearson chi2(2) = **8.0296** Pr = **0.018**

Tab.43: Numero di ricoveri per endocardite (1) su numero di ricoveri totali (0) nel 2020 vs 2021 vs 2022 in ATS Bergamo.

Invece, per quanto riguarda gli eventi trombotici venosi si registra un decremento statisticamente significativo nel 2022 rispetto ai due anni precedenti:

trombosi_tot	anno			Total
	2020	2021	2022	
0	101,426 98.84	110,594 99.04	88,183 99.11	300,203 98.99
1	1,193 1.16	1,068 0.96	792 0.89	3,053 1.01
Total	102,619 100.00	111,662 100.00	88,975 100.00	303,256 100.00

Pearson chi2(2) = **39.9694** Pr = **0.000**

Tab.44: Numero di ricoveri per trombosi (1) su numero di ricoveri totali (0) nel 2020 vs 2021 vs 2022 in ATS Bergamo.

Lo stesso andamento si riscontra per tutte e tre le tipologie (ICD9-CM 325 e 4376 - Flebite e tromboflebite dei seni venosi intracranici; ICD9-CM 415.1: “Embolia polmonare e infarto polmonare”; ICD9-CM 452 e 453: “Embolia e trombosi di altre vene”) di ricovero per evento trombotico venoso considerato:

trombosi	anno			Total
	2020	2021	2022	
No	101,426	110,594	88,183	300,203
Flebite e trombosi de	15	12	6	33
Embolia polmonare	897	789	610	2,296
Embolia e trombosi di	281	267	176	724
Total	102,619	111,662	88,975	303,256

Tab.45: Numero di ricoveri per ICD9-CM 325 e 4376 - Flebite e tromboflebite dei seni venosi intracranici; ICD9-CM 415.1: “Embolia polmonare e infarto polmonare”; ICD9-CM 452 e 453: “Embolia e trombosi di altre vene” su numero di ricoveri totali (NO) nel 2020 vs 2021 vs 2022 in ATS Bergamo.

Oltre al confronto “prima e dopo” la campagna vaccinale è stata eseguita anche un’analisi comparativa di sopravvivenza tra le coorti vaccinati vs. non vaccinati over18 relative al 2021 (stesse coorti confrontate nell’analisi di efficacia) in cui gli eventi sono quelli registrati dal giorno in cui i primi assistiti hanno ricevuto immunizzazione completa (24/01/2020) fino a fine periodo di osservazione (31/12/2020):

Exposed: v = Vaccinato
 Unexposed: v = Non Vaccinato

	v		Total
	Exposed	Unexposed	
Failures	11	19	30
Time	1.43e+08	1.82e+08	3.25e+08
Incidence rate	7.69e-08	1.05e-07	9.24e-08
	Point estimate		[95% conf. interval]
Inc. rate diff.	-2.77e-08		-9.31e-08 3.76e-08
Inc. rate ratio	.7347644		.315895 1.624739 (exact)
Prev. frac. ex.	.2652356		-.624739 .684105 (exact)
Prev. frac. pop	.1168882		

Mid p-values for tests of incidence-rate difference:

Adj Pr(Exposed failures <= 11) = 0.2119 (lower one-sided)

Adj Pr(Exposed failures >= 11) = 0.7881 (upper one-sided)

Two-sided p-value = 0.4238

Tab.46: Incidence rate ratio (IRR) e incidence rate difference (IRD) tra coorte dei vaccinati vs non vaccinati per quanto riguarda gli eventi di ricovero per miocardite.

Dall’analisi tempo-dipendente della safety non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa di insorgenza di miocarditi tra la popolazione vaccinata e la popolazione non vaccinata.

In numero assoluto, come si evince dalla seguente curva di sopravvivenza, ci sono stati più ricoveri per miocardite tra i non vaccinati:

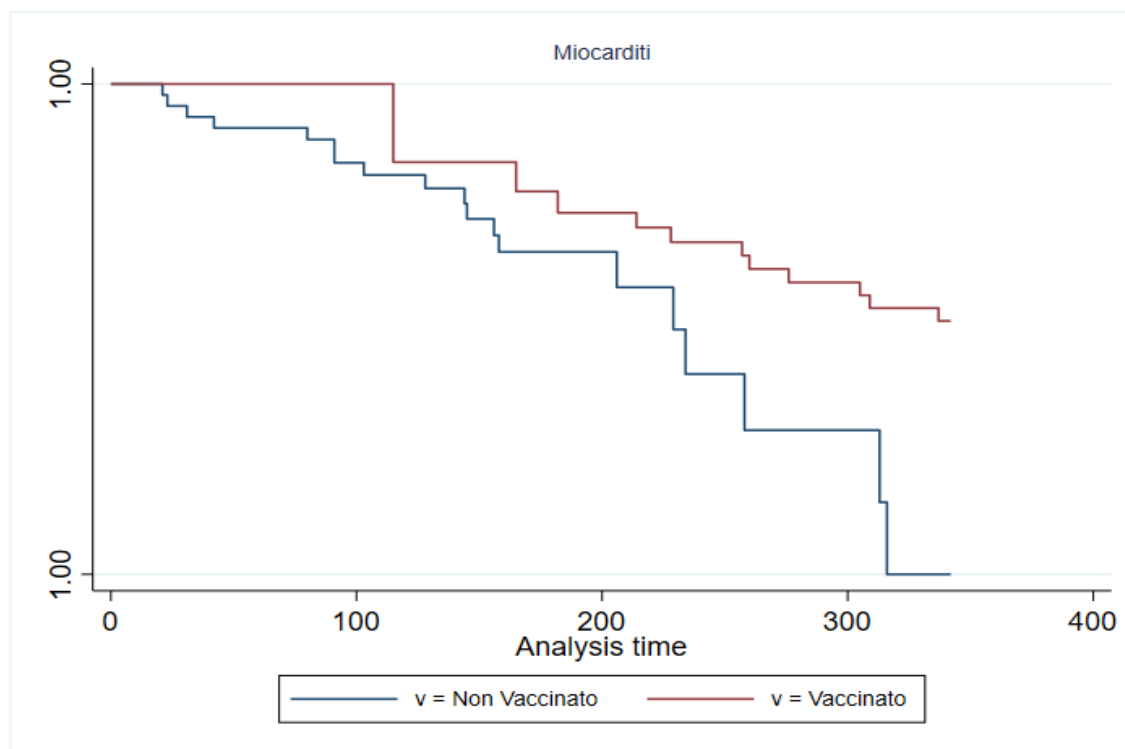


Fig.35: Curve Kaplan-Meyer della coorte dei vaccinati vs non vaccinati relative ai ricoveri per miocardite. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Anche per quanto concerne i ricoveri per pericardite non si sono registrate differenze statisticamente significative tra popolazione vaccinata vs popolazione non vaccinata:

	v		Total
	Exposed	Unexposed	
Failures Time	37 1.43e+08	48 1.82e+08	85 3.25e+08
Incidence rate	2.59e-07	2.64e-07	2.62e-07
	Point estimate		[95% conf. interval]
Inc. rate diff.	-5.73e-09		-1.18e-07 1.06e-07
Inc. rate ratio	.9783082		.6194755 1.533915 (exact)
Prev. frac. ex.	.0216918		-.533915 .3805245 (exact)
Prev. frac. pop	.0095594		

Mid p-values for tests of incidence-rate difference:

Adj Pr(Exposed failures \leq 37) = **0.4620** (lower one-sided)

Adj Pr(Exposed failures \geq 37) = **0.5380** (upper one-sided)

Two-sided p-value = **0.9241**

Tab.47: Incidence rate ratio (IRR) e incidence rate difference (IRD) tra coorte dei vaccinati vs non vaccinati per quanto riguarda gli eventi di ricovero per pericardite.

Tuttavia, esaminando le curve di sopravvivenza si riscontra un numer maggiore di pericardite nel gruppo dei vaccinati:

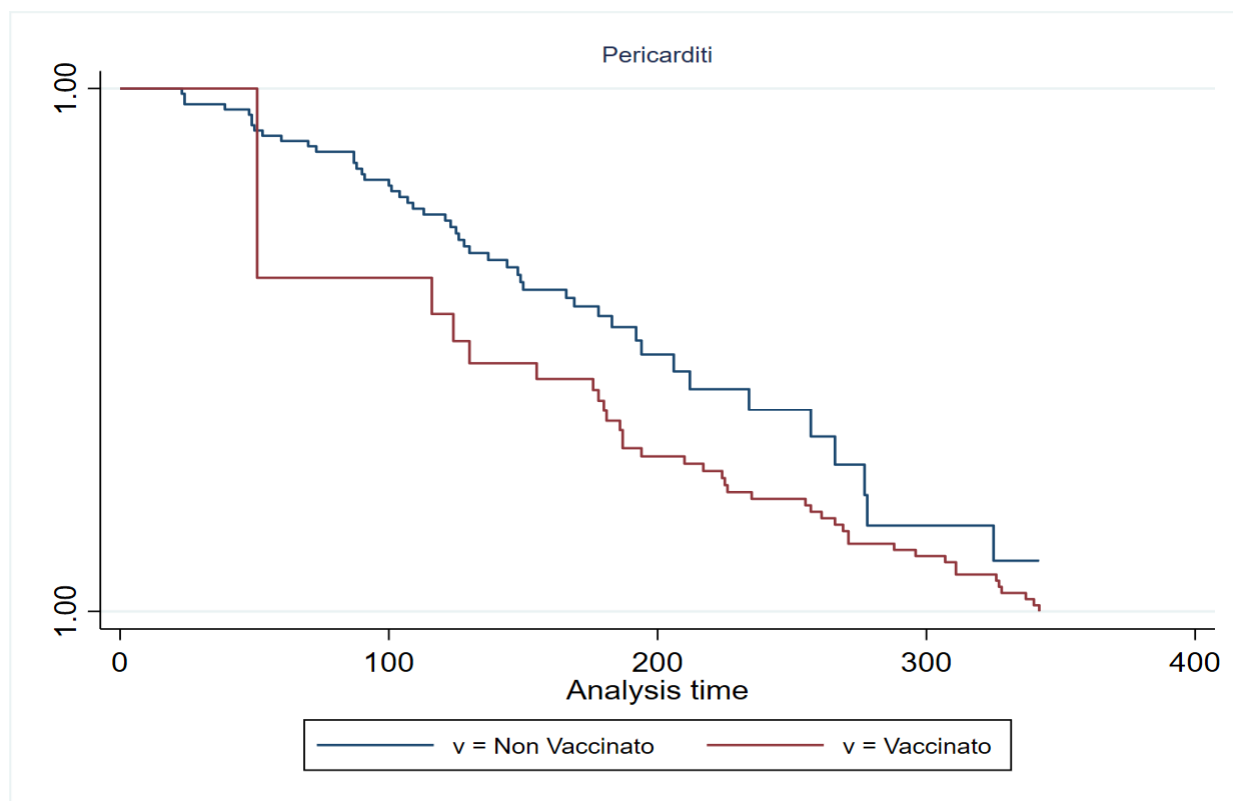


Fig.36: Curve Kaplan-Meyer della coorte dei vaccinati vs non vaccinati relative ai ricoveri per pericardite. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Anche per quanto riguarda i ricoveri per endocardite non si sono registrate differenze statisticamente significative tra popolazione vaccinata vs popolazione non vaccinata:

	v		Total
	Exposed	Unexposed	
Failures Time	20 1.43e+08	24 1.82e+08	44 3.25e+08
Incidence rate	1.40e-07	1.32e-07	1.35e-07
	Point estimate		[95% conf. interval]
Inc. rate diff.	7.61e-09		-7.33e-08 8.85e-08
Inc. rate ratio	1.057623		.5540972 1.997877 (exact)
Attr. frac. ex.	.0544838		-.8047375 .4994686 (exact)
Attr. frac. pop	.0247654		

Mid p-values for tests of incidence-rate difference:
 Adj Pr(Exposed failures \leq 20) = 0.5747 (lower one-sided)
 Adj Pr(Exposed failures \geq 20) = 0.4253 (upper one-sided)
 Two-sided p-value = 0.8506

Tab.47: Incidence rate ratio (IRR) e incidence rate difference (IRD) tra coorte dei vaccinati vs non vaccinati per quanto riguarda gli eventi di ricovero per endocardite.

Nel caso delle endocarditi in numero assoluto si sono registrati più ricoveri tra i non vaccinati:

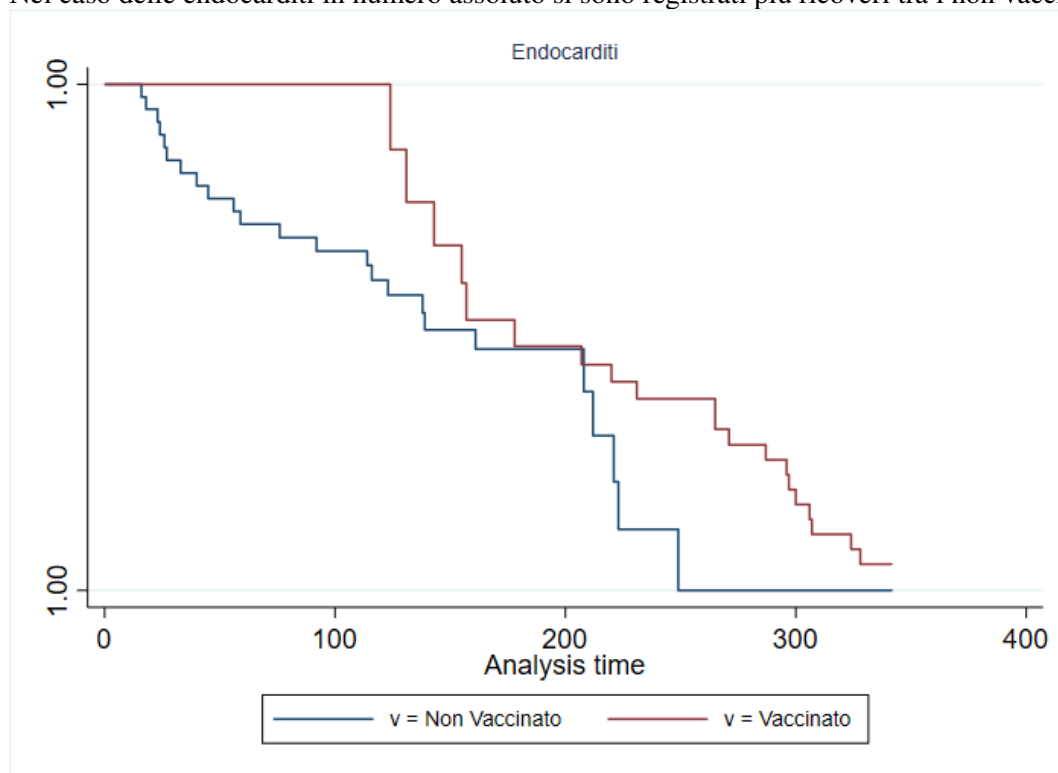


Fig.37: Curve Kaplan-Meyer della coorte dei vaccinati vs non vaccinati relative ai ricoveri per endocardite. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Per quanto concerne i ricoveri per eventi trombotici venosi, nell'analisi cruda si riscontra invece un'incidenza di eventi significativamente più elevata nella popolazione vaccinata rispetto alla popolazione non vaccinata:

	v		Total
	Exposed	Unexposed	
Failures Time	382 1.43e+08	340 1.82e+08	722 3.25e+08
Incidence rate	2.67e-06	1.87e-06	2.22e-06
	Point estimate		[95% conf. interval]
Inc. rate diff.	7.98e-07		4.64e-07 1.13e-06
Inc. rate ratio	1.426139		1.229006 1.655437 (exact)
Attr. frac. ex.	.298806		.1863347 .3959299 (exact)
Attr. frac. pop	.158094		

Mid p-values for tests of incidence-rate difference:

Adj Pr(Exposed failures <= 382) = 1.0000 (lower one-sided)

Adj Pr(Exposed failures >= 382) = 0.0000 (upper one-sided)

Two-sided p-value = 0.0000

Tab.48: Incidence rate ratio (IRR) e incidence rate difference (IRD) tra coorte dei vaccinati vs non vaccinati per quanto riguarda i ricoveri per eventi trombotici

Dalla seguente Kaplan-Meyer si evidenzia un maggior numero di ricoveri per eventi trombotici nella popolazione vaccinata:

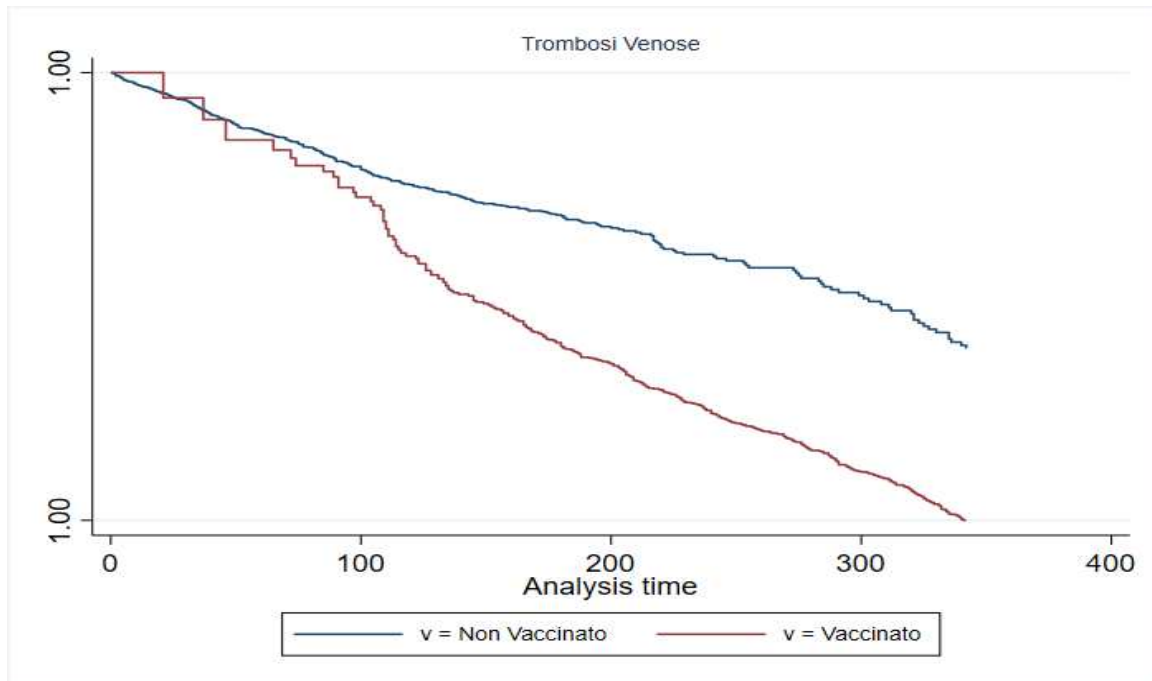


Fig.38: Curve Kaplan-Meyer della coorte dei vaccinati vs non vaccinati relative ai ricoveri per eventi trombotici non aggiustate per sesso ed età. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

Tuttavia, aggiustando l'analisi di sopravvivenza per sesso ed età attraverso la regressione di Cox si riscontra come l'aver eseguito il vaccino (variabile v) non è significativamente associata ad un aumento del numero di eventi trombotici. (test degli azzardi proporzionali $p=0.88$):

```
Cox regression with Breslow method for ties
```

No. of subjects =	958,956	Number of obs =	1,771,621
No. of failures =	722		
Time at risk =	324634493		
Log likelihood =	-9529.2867	LR chi2(3) =	815.54
		Prob > chi2 =	0.0000

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
v	.9155861	.0956261	-0.84	0.398	.7461009 1.123572
sex					
M	1.205598	.0906215	2.49	0.013	1.040447 1.396963
age	1.06446	.0025966	25.61	0.000	1.059383 1.069561

Tab.49: Hazard ratio aggiustato per sesso ed età utilizzando la regressione di Cox, per quanto riguarda i ricoveri da eventi trombotici

Dal confronto tra le curve di sopravvivenza aggiustate per età e sesso appare una situazione invertita rispetto all'analisi cruda, con un maggior numero di ricoveri per eventi trombotici venosi nella popolazione dei non vaccinati:

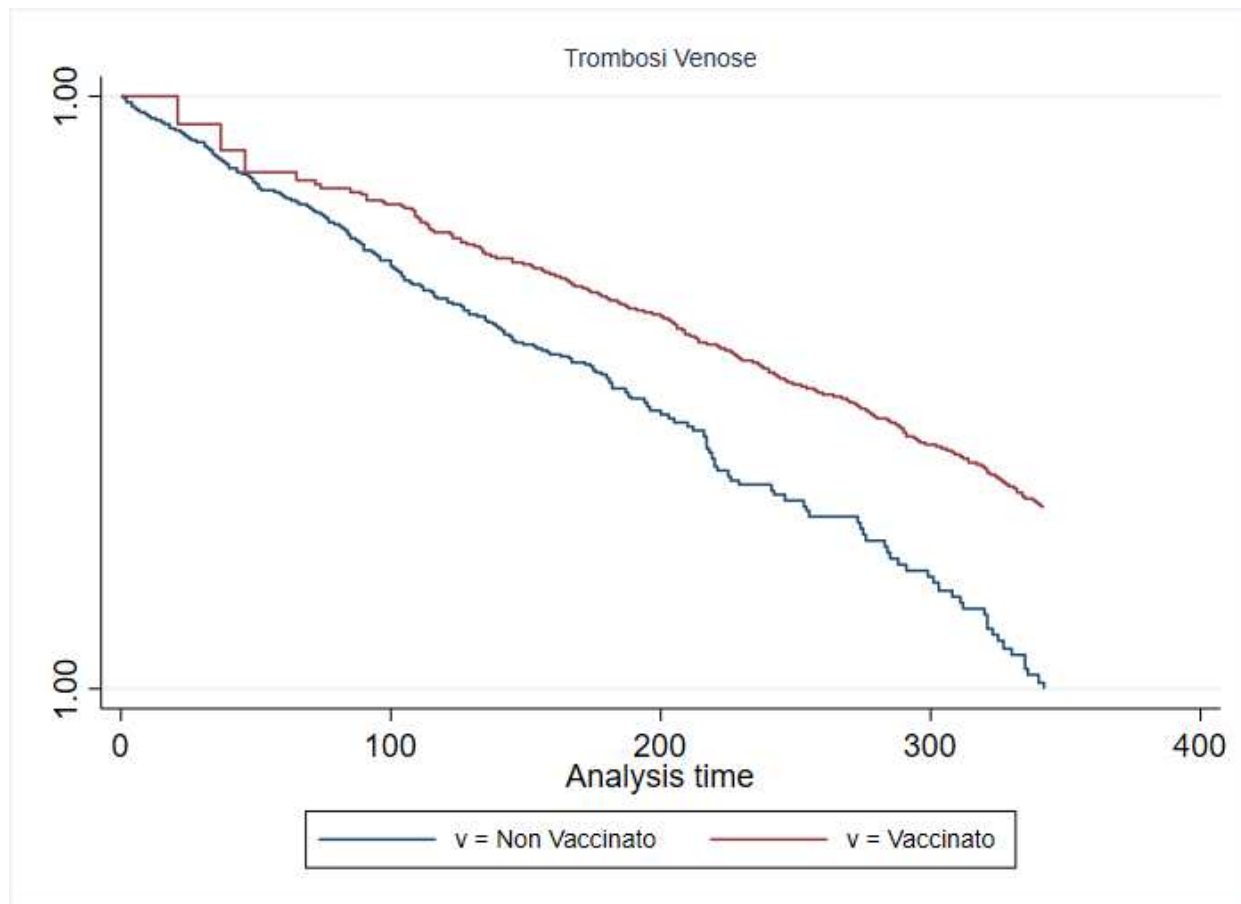


Fig.39: Curve Kaplan-Meier della coorte dei vaccinati vs non vaccinati relative ai ricoveri per eventi trombotici aggiustate per sesso ed età. Per consentire una migliore visualizzazione dello scostamento tra le curve di sopravvivenza, è stata massimizzata la risoluzione dell'intervallo percentuale di sopravvivenza nell'asse delle ordinate.

3.7 Analisi comparativa dei costi tra modello Hub di vaccinazione massiva vs modello territoriale di vaccinazione di prossimità.

La campagna vaccinale primo ciclo (1° e 2° dose) è stata costruita su centri di vaccinazione massiva caratterizzati da elevato numero di linee vaccinali e organizzati da strutture ospedaliere pubbliche (ASST) e private.

Nonostante l'importante successo organizzativo ottenuto per la somministrazione del ciclo primario, già a partire dalla somministrazione della dose booster è emersa la necessità di modificare l'assetto organizzativo della campagna vaccinale anti- Covid-19, che aveva visto il 76% delle n. 1.736.439 delle dosi vaccinali effettuate al 30/09/2021 somministrate da personale medico e infermieristico ospedaliero e solo il 24% da parte delle forze della medicina territoriale, in particolare dai Medici di Medicina generale (MMG). Ad eccezione di circa 23.000 somministrazioni domiciliari (queste sì effettuate in gran parte dai MMG) e di circa 30.000 effettuate in RSA, RSD e altri CV di dimensioni ridotte (es. Questura, Carceri, etc.), nel 2021 la grandissima parte delle dosi vaccinali è stata somministrata negli HUB vaccinali organizzati dalle ASST e, in misura minore, da ospedali privati e cooperative MMG. A partire dal 2022, al fine di consentire agli ospedali di riprendere l'attività sulle altre patologie, ripristinando adeguati livelli di produzione sia in ambito ambulatoriale che di ricovero, la strategia prevista per la campagna vaccinale della dose booster è stata incentrata su un maggiore coinvolgimento delle risorse mediche e infermieristiche territoriali.

Un'importante risorsa emergente sul territorio è rappresentata dai farmacisti, che per effetto del D.L. 41/2021, già a partire dalla “campagna terza dose” hanno iniziato ad effettuare anamnesi e inoculazioni vaccinali anti-Covid-19 in farmacia in assenza di supervisione medica.

Nella mappa sotto riportata si evidenzia la dislocazione sul territorio dell'ATS di Bergamo dei CV massivi (I e II dose):

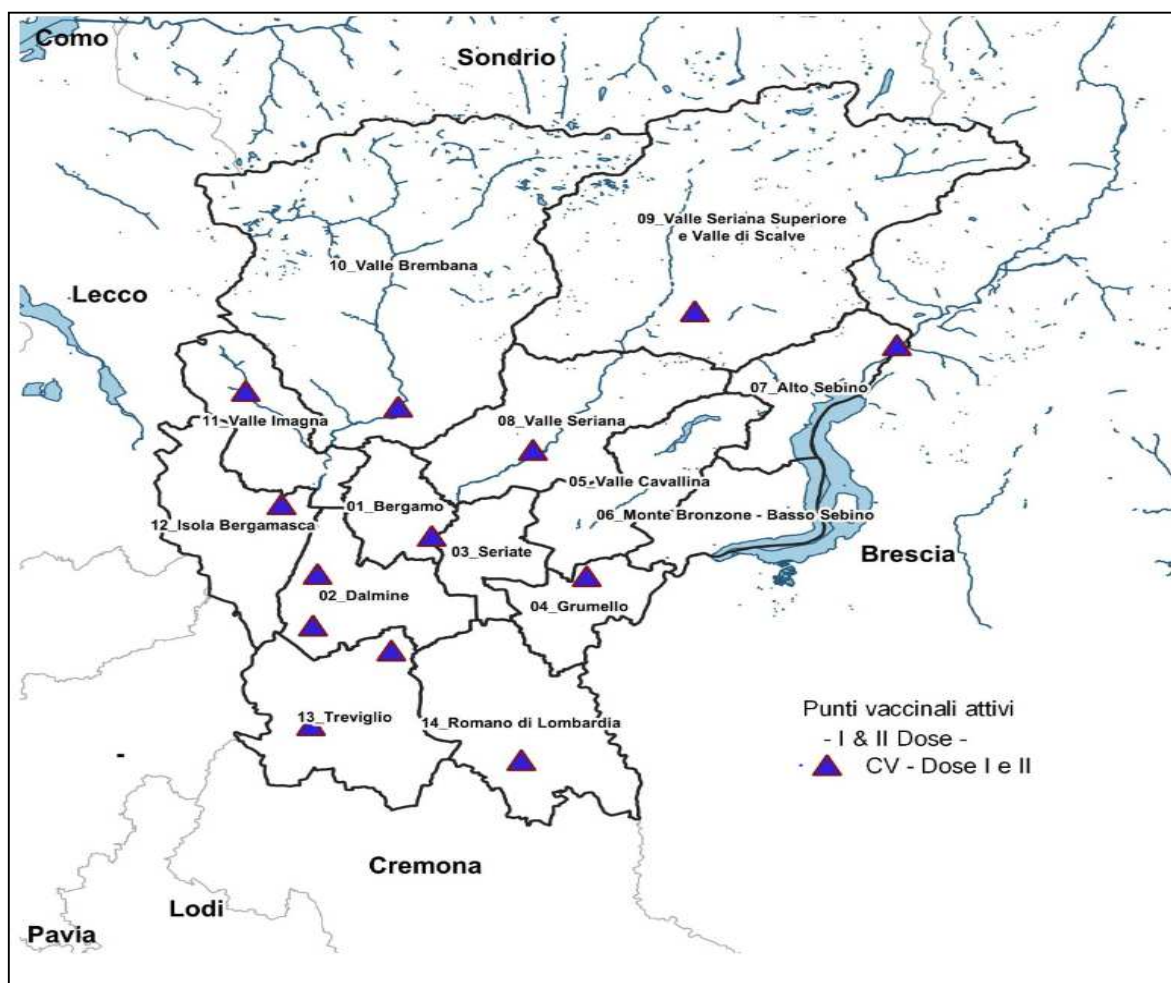


Fig.40: Geolocalizzazione dei Centri vaccinali massivi attivi nel territorio di ATS Bergamo durante la campagna del ciclo primario nel 2021.

Nel nuovo assetto organizzativo decentrato, sono stati mantenuti alcuni dei Centri vaccinali della fase massiva ma con un numero ridotto di linee vaccinali e personale impiegato.

Mentre le farmacie del territorio che, in seguito al D.L. 41/2021 hanno iniziato ad effettuare anamnesi e inoculazioni vaccinali anti-Covid-19, sono state n.109, distribuite in modo capillare su tutto il territorio.

Il nuovo assetto dei punti vaccinali nella “campagna terza dose” è raffigurato nella seguente mappa, da cui si evince una rete maggiormente decentrata e distribuita sul territorio:

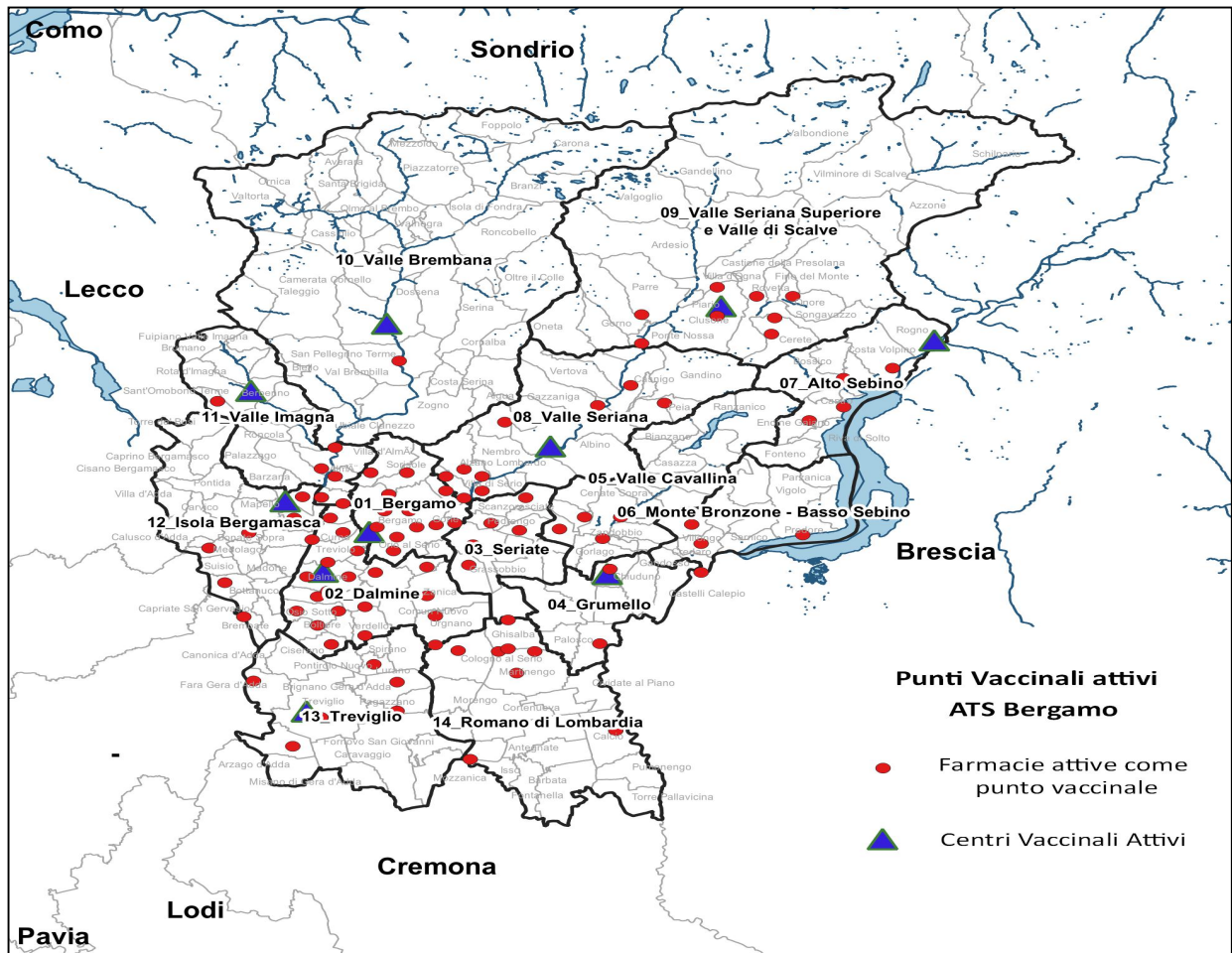


Fig.41: Geolocalizzazione dei punti vaccinali attivi nel territorio di ATS Bergamo durante la campagna della prima dose booster (2021/2022)

A livello di Regione Lombardia non è stato consentito a lungo il coinvolgimento degli ambulatori MMG nella vaccinazione anti-Covid-19, per difficoltà di carattere logistico, di stoccaggio e preparazione dei vaccini a mRNA. Infatti, i vaccini a mRNA (Moderna, Pfizer) una volta scongelati presentano una stabilità di 30 giorni e le confezioni devono essere ritichettate a livello di farmacia ospedaliera (che assegna nuovo lotto e scadenza a tutte le dosi scongelate). Inoltre, il vaccino Pfizer prima di essere somministrato, all'epoca della fase massiva di vaccinazione (aprile-ottobre 2021), doveva essere diluito (una volta diluite le fiale avevano una stabilità di 6 ore) e questo ha generato difficoltà nella gestione da parte dell'MMG a livello ambulatoriale. Inoltre il confezionamento multi-dose ha sempre richiesto aggregazione dei pazienti in orari pre-stabiliti, visto la ridotta stabilità del vaccino (6 ore) una volta perforato l'elastomero.

La transizione verso un nuovo modello organizzativo territoriale di campagna vaccinale anti Covid-19 è stata dettata dall'esigenza di liberare risorse ospedaliere (attraverso la riduzione di personale medico e infermieristico ospedaliero impiegato nella campagna vaccinale) e di

consentire conseguentemente un recupero delle prestazioni ambulatoriali e di ricovero che nel corso della pandemia e della prima fase massiva di campagna vaccinale si sono ridotte in maniera significativa. L'architettura organizzativa di vaccinazione anti Covid-19 che mette in rete elementi della medicina territoriale (MMG/PLS, cooperative MMG e farmacie) con le articolazioni operative territoriali delle ASST, sotto il coordinamento e la programmazione di ATS, in prospettiva potrebbe costituire un modello di riferimento nel contesto dei lavori per l'implementazione del PNRR (Case della Comunità, Centrali Operative Territoriale e Ospedali di Comunità) e in uno scenario di rafforzamento della medicina del territorio.

Il vantaggio dell'implementazione di tale modello organizzativo a rete decentrato sul territorio, costruito con risorse professionali alternative a quelle ospedaliere, è evidentemente quella di liberare risorse da spostare sulle attività di ricovero e ambulatoriali in un'ottica di recupero delle liste d'attesa.

I costi della campagna vaccinale massiva di somministrazione del ciclo primario (gennaio - ottobre 2021) sono riportati nella seguente tabella:

COSTI CAMPAGNA VACCINALE 1° e 2° DOSE (gennaio-ottobre2021)		
EROGATORE	N° VACCINAZIONI	VALORE COMPLESSIVO
Personale ospedaliero ASST	1.018.300	6.007.970 €
Medico di Medicina Generale in CV ASST	266.626	1.637.083 €
Medico di Medicina Generale in CV IML	155.967	1.575.266 €
Farmacie	254	3.048 €
ADI	5.783	144.575 €
MMG Domiciliari	11.184	279.600 €
Strutture private	256.268	1.534.161 €
RSA	22.057	0 €
AVIS	0	0 €
TOTALE COMPLESSIVO	1.736.439	11.181.703€

Tab.50: Costi della campagna vaccinale massiva del ciclo primario di vaccinazione anti-Covid19 suddivisi per tipologia di erogatore.

Il costo medio/vaccinazione nella fase massiva prima e seconda dose (gennaio–ottobre 2021) è risultato complessivamente pari a 6,44 €, con costi differenziati a seconda della tipologia di personale sanitario coinvolto nell'attività di somministrazione,

Infatti, a fronte di un costo medio/vaccinazione per le somministrazioni effettuate nei CV da parte di operatori ospedalieri risultato pari a 5,90 €/dose, si è registrato un costo/vaccinazione variabile per quanto riguarda gli operatori sanitari territoriali derivante dagli specifici accordi

regionali con i rappresentanti sindacali delle varie categorie (6,16 €/dose per MMG in CV ASST, 10,16 €/dose per MMG in CV IML, fino alle 12 €/dose per le vaccinazioni effettuate in farmacia).

Il costo complessivo della campagna vaccinale massiva (gennaio-ottobre 2021) per ATS Bergamo è risultato pari a 11.181.703 euro (con esclusione del costo per i vaccini sostenuto a livello centrale/Commissione Europea). Tale costo andrebbe rapportato al risparmio derivante dal numero di eventi di ospedalizzazione e di accesso al pronto soccorso evitati grazie alla vaccinazione anti-Covid 19.

Attualmente le tariffe per MMG e farmacie sono state equiparate e il costo/vaccinazione per questi operatori, che sono i principali sul territorio, è pari a 9,16 euro (6,16 per vaccinazione + 3,00 euro per gestione e allestimento vaccino).

Immaginando un possibile scenario di vaccinazione di massa in cui l'inoculazione delle dosi vaccinali viene effettuata interamente da personale sanitario sul territorio, ovvero MMG e farmacie, con volumi equiparabili a quelli del periodo gennaio - ottobre 2021 (campagna primo ciclo anti-Covid19), è possibile stimare il costo incrementale pari a + 2,72 euro /vaccinazione e un conseguente impatto sul budget, associato alla transizione dal modello centralizzato sull'erogazione da parte delle strutture ospedaliere ad un modello di vaccinazione diffuso sul territorio, risulterebbe pari a + 4.723.114,08 euro per un volume di somministrazioni di 1.736.439, pari a quelle inoculate nel periodo gennaio - ottobre 2021 in ATS Bergamo. L'impatto sul budget di 4.723.114, 08 euro, derivante dalla transizione da un modello centralizzato sugli Hub vaccinali ad un modello capillare sul territorio, risulterebbe pari al 42,2% della spesa complessiva sostenuta per la campagna vaccinale nel periodo gennaio-ottobre 2021 in ATS Bergamo. A fronte di tale costo incrementale del modello di vaccinazione territoriale è da considerare il potenziale risparmio derivante dall'effetto positivo che questo avrebbe sulle liste di attesa ospedaliere, con conseguente risparmio sui costi, oltre che in termini di numero di eventi evitati, per l'assistenza e prevenzione di altre patologie.

4. Discussione

Lo studio osservazionale su database sanitario presentato in questo lavoro di tesi ha rilevato un'ampia adesione della popolazione bergamasca alla campagna vaccinale anti-Covid 19, in particolare per quanto concerne il ciclo primario di vaccinazione (prima e seconda dose) e, seppur in misura minore, anche per quanto concerne la prima dose booster (terza dose).

Infatti, per il ciclo primario di vaccinazione la % di copertura vaccinale raggiunta nel territorio dell'ATS di Bergamo, pari all'88,4 % per la popolazione over 12, è risultata fra le più elevate a livello italiano e internazionale. Stratificando per fascia d'età, si sono registrate percentuali di copertura al di sopra del 90% negli over 65, mentre sono state raggiunte percentuali più ridotte nei trentenni e soprattutto nei giovanissimi (12-15 anni) dove invece la copertura ha di poco superato il 70%. Anche la campagna vaccinale per la prima dose booster (terza dose) ha determinato livelli di copertura vaccinale similmente elevati (>80% negli over 65) e distribuzione dell'accesso per classi di età e sesso assimilabili e a quelli raggiunti con la campagna del ciclo primario di vaccinazione. Le percentuali di copertura delle successive dosi booster (quarta e quinta dose) sono risultate significativamente inferiori, non superando il 50% neanche nelle fasce di popolazione più anziane.

L'analisi comparata tra popolazione vaccinata e popolazione mai vaccinata dell'ATS di Bergamo, ha evidenziato differenze sia nella distribuzione per classi di età, con una maggiore % di under 45 nella coorte dei mai vaccinati (45,2% del totale) rispetto alla coorte dei vaccinati (36,2%), sia nella maggior prevalenza di soggetti sani (identificati come "Non Cronici" nella BDA di ATS Bergamo) nella coorte dei mai vaccinati (73,9% del totale) rispetto a quella dei vaccinati (58,1%). In particolare, la % di soggetti appartenenti alla Classi I della BDA ad elevata comorbidità per compresenza di più malattie è risultata significativamente più elevata nella popolazione vaccinata.

I risultati del presente studio appaiono in contrasto con quelli ottenuti da un recente studio dal setting simile di Russo et al.³⁸, promosso da ATS Milano e anche questo di tipo osservazionale longitudinale su database sanitario, da cui è emersa una maggiore aderenza alla campagna vaccinale anti-Covid19 da parte delle classi di età più giovani (<40 anni). Nel presente studio non si riscontra neppure una maggiore esitazione alla vaccinazione da parte della popolazione femminile, evidenziata altresì dallo studio di ATS Milano. I due studi

concordano, invece, nell'evidenziare una maggiore tendenza alla vaccinazione da parte della popolazione affetta da più cronicità (appartenenza a Classe I della BDA).

Per quanto concerne la maggiore adesione delle classi d'età più anziane i risultati del presente studio appaiono maggiormente allineati con quelli dello studio longitudinale inglese Robertson et al³⁹, che mostra un'esitazione alla vaccinazione anti-Covid19 significativamente più elevata delle classi di età più giovani durante la campagna vaccinale massiva del ciclo primario nel Regno Unito. Risultati confermati anche da un altro studio effettuato sulla popolazione del Regno Unito di tipo cross-sectional (Stead et al)⁴⁰, che ha rilevato una maggiore accettazione della vaccinazione da parte della popolazione più anziana. Tuttavia, lo studio Robertson et al, così come lo studio di ATS Milano, ha evidenziato una minore adesione della popolazione femminile alla campagna vaccinale, non rilevata invece nel presente studio. Tale tendenza della popolazione femminile è stata riscontrata anche nello studio cross-sectional americano Matas et al⁴¹ sui determinanti demografici dell'esitazione alla vaccinazione anti-Covid19 negli USA, che per quanto riguarda le correlazioni con le classi d'età ha invece evidenziato una associazione a campana (U-shaped), ovvero una forte adesione delle classi d'età più giovani e più anziane, a fronte di una minore accettazione della vaccinazione da parte delle classi d'età intermedie.

La revisione sistematica internazionale di Jaramillo et al⁴² che ha incluso 62 studi sulla " Covid-19 vaccine hesitancy" effettuati in 18 paesi ad alto reddito (USA, Europa, Australia, Canada, Giappone) ha evidenziato come la percentuale di adesione alla vaccinazione anti-Covid19 nei sotto-gruppi di popolazione con scarse risorse economiche sia mediamente di 20 punti percentuali inferiore alla media della popolazione (52%vs 73%).

Anche nel presente studio sulla popolazione bergamasca abbiamo rilevato questo fenomeno relativo ad una più alta % di esitazione nei sotto-gruppi di popolazione "under-sourced" attraverso la stratificazione per nazionalità di cittadinanza, evidenziando una percentuale di aderenti alla campagna vaccinale di oltre 30 punti percentuali inferiori nelle comunità ucraina (46,53%) e rumena (53,67%), rispetto alla percentuale di adesione nella popolazione con cittadinanza italiana (87.34%).

Lo studio Russo et. al di ATS Milano è arrivato a conclusioni simili evidenziando una correlazione statisticamente significativa tra esitazione vaccinale e cittadinanza non italiana, oltre che tra esitazione vaccinale e condizioni socio-economiche di svantaggio misurate attraverso l'indice di deprivazione ISTAT. Conclusioni analoghe sono state tratte anche negli studi inglesi di Robertson et al e Stead et al.

Per quanto riguarda l'effectiveness della vaccinazione anti-Covid19 nella popolazione bergamasca, in questo studio è stato rilevato un effetto, oltre che statisticamente significativo, di ampia magnitudine nella riduzione della mortalità covid-correlata, sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile. Infatti nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 ha dimostrato un'effectiveness (1-IRR) pari al 97%, (IC 95%, 96 - 98) e nel modello a coorte variabile un'effectiveness pari all'89% (IC 95%, 86 - 93). È stata, inoltre, effettuata l'analisi di sopravvivenza usando la regressione di Cox per hazard proporzionali. I risultati del modello di Cox, aggiustando per età e sesso, mostrano un HR pari all' 0,098 (95% IC: 0,064 – 0,152), quindi un'efficacia della vaccinazione antic-Covid19, calcolata come 1-HR, pari al 90,2% (95% IC: 84,8 – 93,6). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i diversi vaccini per quanto riguarda la riduzione della mortalità covid-correlata nella popolazione di ATS Bergamo. Tali risultati sono in linea con quelli rilevati da altri studi osservazionali longitudinali di popolazione su database sanitario amministrativo (DSA) condotti su base nazionale in diversi paesi, tra cui Israele, UK e Ungheria e su analogo studio condotto a livello di Regione Lombardia.

In particolare, lo studio “nationwide” ungherese di Voko et al.⁴³ condotto a partire dai dati relativi a oltre 3,7 milioni di individui (> 16 anni) in una finestra temporale di sei mesi, ha registrato una effectiveness (1-IRR) della vaccinazione anti-Covid 19 molto simile a quella rilevata dal presente studio, pari al 97,5% (95% CI 95,6 - 98,6) per quanto riguarda la riduzione della mortalità covid-correlata. Anche lo studio “nationwide” israeliano Haas et al⁴⁴ pubblicato su Lancet nel maggio 2021 al culmine della prima fase massiva della campagna vaccinale anti-Covid 19, effettuato a partire dai dati dei 6,5 milioni di over 16 residenti in Israele per un periodo di 4 mesi, ha rilevato per quanto riguarda l'outcome mortalità covid-correlata una real world effectiveness (1-IRR) del vaccino mRNA BionNTech-Pfizer (unico impiegato inizialmente in Israele) analoga a quella rilevata nello studio ungherese, pari al 96,7% (95% CI 96,0 - 97,3). Sia lo studio ungherese Voko et al che quello israeliano Haas et al per il calcolo degli IRR hanno utilizzato quello che è stato qui denominato “modello a coorte variabile”, ovvero hanno conteggiato i person days dei soggetti vaccinati prima della vaccinazione (7 giorni dopo la seconda dose) come person days del gruppo dei non vaccinati. Anche lo studio “nationwide” di coorte matched francese Bouillon et al⁴⁵, condotto sui dati di 11.256.832 soggetti vaccinati vs 11.256.832 soggetti non vaccinati matched, ha evidenziato un'effectiveness del ciclo primario di vaccinazione anti-Covid19 nella riduzione della mortalità covid-correlata pari al 91% (90% to 93%) per il vaccino BNT162b2/Pfizer, pari al

96% (92% to 98%) per il vaccino mRNA-1273/Moderna, e pari all'88% (68% to 95%) per il vaccino ChAdOx1/Astra Zeneca. Un altro studio real-world di popolazione condotto a partire sui database di sorveglianza vaccinale UK relativi a 156.930 soggetti con età superiore ai 70 anni, che a differenza del presente lavoro di tesi e degli studi Hass et al e Voko et al ha utilizzato un disegno "test negative case-control" invece che un disegno di coorte longitudinale, ha rilevato un'effectiveness sulla mortalità covid-correlata già di una singola dose vaccinale (sia di vaccino mRNA che) pari all'85% (95% CI 96,0 - 97,3)⁴⁶.

La revisione sistematica di Liu et al⁴⁷, che ha incluso 32 studi real world longitudinale riguardanti l'efficacia della vaccinazione anti-Covid19 nella riduzione della mortalità covid-correlata, è giunta a conclusioni simili rispetto al presente studio e agli studi "nationwide" Voko et al e Haas et al rilevando un effect-size del ciclo di vaccinazione primario (prime due dosi) pari al 95% (95% CI 92 - 98%).

E' importante evidenziare che i risultati ottenuti in questo lavoro di tesi studio hanno importanti limitazioni, tra cui un mancato aggiustamento dei risultati per alcuni potenziali "confounders" come comorbidità, assunzione di altri farmaci e stato socio-economico, oltre che un approccio alla correzione dell'immortal time bias semplificato, senza il ricorso a metodi di disegno e analisi più complessi come quelli basati sul matching o sulla "target trial emulation" (TTE) framework (es. cloning e sequential trials)^{48,49,50}.

Inoltre, in questo studio non è stata effettuata alcuna stratificazione dei dati per tipologia di variante Sars-Cov-2.

Invece, un importante punto di forza di questo lavoro di tesi, oltre all'ampiezza della popolazione osservata tale da renderlo assimilabile ad uno studio "nationwide", risiede nell'utilizzo dei dati del Registro nominale delle cause di morte per una classificazione delle morti covid-correlate più robusta e meno soggetta a bias da misclassificazione rispetto alle metodologie di classificazione basate sulla positività al test per infezione da Sars-Cov-2.

Per quanto riguarda l'estimando mortalità per tutte le cause, i risultati ottenuti in questo studio sono molto più incerti relativamente all'effectiveness della vaccinazione anti-Covid19, con ampia variabilità tra modello a coorte fissa e modello a coorte variabile sia nella magnitudine dell'effect-size sia nell'andamento delle curve di sopravvivenza.

Infatti, a seconda della decisione di includere nel denominatore dell'IR dei non vaccinati il tempo persona dei vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale, ovvero a seconda della scelta fra coorte fissa e coorte variabile, si ottengono risultati statisticamente significativi e contrapposti. Se si esclude dal denominatore dell'IR dei non vaccinati il tempo

persona dei vaccinati fino al settimo giorno dopo la seconda dose vaccinale (modello a coorte fissa), si ottiene un IRR pari a 0,34, con IC al 95% 0,33 -0,36, ovvero un risultato in cui la vaccinazione anti-Covid ha un'efficacia (1-IRR) nella riduzione della mortalità per tutte le cause pari al 66%. Invece, se si include il tempo-persona dei vaccinati nel denominatore dell'IR dei non vaccinati, ovvero se si considera i vaccinati nella coorte dei non vaccinati fino all'avvenuta vaccinazione (modello a coorte variabile), si ottiene un IRR pari 1,31, con IC al 95% 1,26 -1,36, ovvero un risultato in cui la vaccinazione risulta correlata ad *un incremento* della mortalità per tutte le cause pari al 31%.

In letteratura sono scarse le evidenze riguardanti l'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sulla mortalità per tutte le cause. I trial randomizzati registrativi a causa della limitata durata e dimensione campionaria non sono risultati avere la potenza necessaria per rilevare differenze di effetto significative. Secondo la revisione sistematica Cochrane di Grana et al (2022), che ha incluso 41 RCT che hanno valutato 12 diversi vaccini, il grado di certezza riguardante l'efficacia dei vaccini anti-Covid 19 nella riduzione rispetto al placebo dell'incidenza di mortalità per tutte le cause risulta di livello basso. Mentre gli studi osservazionali post-registrativi su database si sono focalizzati quasi esclusivamente sull'estimando mortalità covid-correlata, lasciando grande incertezza circa l'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sulla mortalità per tutte le cause.

Uno dei pochi studi osservazionali che ha cercato di misurare l'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sulla mortalità per tutte le cause è lo studio di Flacco et al.^{51,52} eseguito sui database vaccinali della popolazione della provincia di Pescara nel periodo gennaio 2021 - luglio 2022 su un totale di 316.315 soggetti maggiori di 6 anni (di cui 54.494 non vaccinati), che ha rilevato un minor rischio di morte per tutte le cause nella popolazione vaccinata con almeno una dose rispetto alla popolazione non vaccinata (HR: 0,19, 95% CI: 0,18-0,20). Le conclusioni dello studio Flacco et al. sono state contestate da Berrino et al⁵³ che hanno sottolineato come i risultati dello studio Flacco et al. sono stati distorti da immortal time bias dovuto alla mancata inclusione al denominatore della coorte dei non vaccinati del person time dei soggetti vaccinati prima della loro vaccinazione, ovvero alla scelta di un modello qui denominato a "coorte fissa" invece di un modello a "coorte variabile" (sottostima del denominatore IR dei non vaccinati). Ricalcolando i risultati dello studio Flacco et al, Berrino et al, dopo correzione del denominatore di non vaccinati, hanno escluso differenze significative tra vaccinati e non vaccinati per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause, rilevando anzi una maggiore mortalità non-Covid correlata tra i vaccinati. Tali risultati sono

perfettamente in linea con quanto emerso in questo lavoro di tesi, nel quale adottando il modello “a coorte fissa” utilizzato da Flacco et al. si è ottenuto un risultato simile a quello di Flacco et al., ovvero un IRR di 0,34 (95% CI: 0,33 -0,36), mentre applicando il modello a “coorte variabile” sostenuto da Berrino et al si è ottenuto un IRR pari a 1,31 (95% CI. 1,26 - 1,36).

Per quanto concerne l’effetto della vaccinazione anti-Covid19 sulla riduzione del tasso di ospedalizzazione covid-correlata, sono stati ottenuti risultati di efficacia di ampia magnitudine e coerenti sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile. Infatti, nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 ha dimostrato un’effectiveness (1-IRR) pari al 97%, (IC 95%, 96-97) e nel modello a coorte variabile un’effectiveness pari al 90% (IC5%, 88 -92). Come nel caso della mortalità covid-correlata non sono emerse differenze statisticamente significative fra le tipologie di vaccino somministrato, ma si è ottenuto, sia nel modello a coorte fissa che nel modello a coorte variabile, per tutte le tipologie di vaccino risultati di efficacia di ampia magnitudine nella riduzione dell’incidenza di ospedalizzazione covid-correlata rispetto alla coorte dei non vaccinati.

Questi risultati sono coerenti con la maggior parte della letteratura che ha preso in esame l’outcome ospedalizzazione covid-correlata per misurare l’efficacia della vaccinazione anti-covid19. Oltre agli studi già menzionati riguardanti l’efficacia della vaccinazione Covid19, che oltre all’effetto sulla mortalità hanno misurato anche l’effetto della vaccinazione anti-Covid19 sull’ospedalizzazione covid-correlata, vale la pena citare anche lo studio di coorte longitudinale con matching tra vaccinati e non vaccinati di Pawlowski et al⁵⁴ effettuato sui database del Mayo Clinic Health System relativi a 136,532 soggetti (68,266 vaccinati matched vs 68,266 non vaccinati), che ha rilevato un’efficacia del vaccino BNT162b2/Pfizer pari all’88.8% (95% CI: 75.5%-95.7%) nella prevenzione dell’ospedalizzazione covid-correlata. Lo studio Thompson et al⁵⁵ del Vision Network (Columbia University Irving Medical Center HealthPartners Institute, Intermountain Healthcare, Kaiser Permanente Northern California Kaiser Permanente Northwest Center for Health Research, Regenstrief Institute and the University of Colorado) effettuato sui database di ospedalizzazione e di ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) di 187 strutture ospedaliere americane, è arrivato a conclusioni simili rilevando un’efficacia della vaccinazione m-RNA nella prevenzione dell’ospedalizzazione covid-correlata pari a 89% (95% CI: 87 to 91) e un’efficacia rispetto alla prevenzione del ricovero in ICU pari al 90% (95% CI, 86 to 93).

Sono invece scarse o assenti in letterature evidenze circa l'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sul tasso di ospedalizzazione per tutte le cause. I risultati di questo lavoro di tesi mostrano per entrambe le modalità di selezione della coorte (modello "a coorte fissa" e modello "a corte variabile") mostrano un'ospedalizzazione per tutte le cause lievemente maggiore nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Infatti, nel modello a coorte fissa la vaccinazione anti-Covid19 risulta incrementare il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause del 7%, IRR 1,07 (IC 95%: 1,04-1,09) e nel modello a coorte variabile del 20%, IRR 1,20 (IC 95%: 1,18-1,22). Stratificando questi risultati per fasce d'età si nota una differenza significativa negli strati, per cui una stima aggregata pare di dubbia applicazione per descrivere l'effetto del vaccino sull'ospedalizzazione per tutte le cause. Le stime disaggregate, dunque, vedono degli effetti protettivi o dannosi variabili sulle differenti fasce d'età ma comunque di lieve magnitudine, seppure in alcuni casi statisticamente significativi data l'ampia dimensione campionaria.

Anche per quanto riguarda la misurazione dell'effetto della vaccinazione anti-Covid19 sull'incidenza di ospedalizzazione valgono le stesse importanti limitazioni già evidenziate per quanto riguarda la stima della mortalità, in particolare il mancato aggiustamento dei risultati per alcuni potenziali "confounders" come comorbidità, assunzione di altri farmaci e stato socio-economico, oltre che un approccio alla correzione dell'immortal time bias semplificato, senza il ricorso a metodi di disegno e analisi più complessi come quelli basati sul matching o sul "target trial emulation" (TTE) framework.

In merito alla sicurezza della vaccinazione anti-Covid19 nella popolazione di ATS Bergamo, l'analisi si è focalizzata sugli eventi avversi emersi nell'ambito del monitoraggio post-registrativo come di particolare interesse (AESI), in particolare sulla correlazione fra vaccinazione anti-Covid19 ed eventi di pericardite, miocardite e trombosi.

Relativamente a questi AESI sono state analizzate le segnalazioni spontanee di ADR relative alla provincia di Bergamo confluite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. L'incidenza cumulativa di segnalazione spontanea relativo ai tre AESI nel periodo nel biennio 27/12/2020-27/12/2022 nella popolazione di ATS Bergamo è risultata in linea con il dato nazionale riportato nell'ultimo Rapporto di Sorveglianza dei vaccini Covid-19 di AIFA del 27/12/2022: in ATS Bergamo sono state segnalate 75 segnalazioni relative ai tre AESI (pericardite, miocardite e trombosi) su un totale di 2.905.976 somministrazioni inoculate, *un tasso di 2,58 segnalazioni di AESI ogni 100.000 dosi somministrate*, mentre a livello nazionale sono confluite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 3250 segnalazioni relative ai 3 AESI su un totale di 144.354.770

dosi di vaccino somministrate, con *un tasso di segnalazione di 2,25 segnalazioni di AESI ogni 100.000 dosi somministrate*. Gli eventi di miocardite sono risultati in gran parte (8 su un totale di 9) correlati al vaccino Spikevax (Moderna) e in tutti i casi è stato accertato il nesso di causalità (Naranjo) dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Regione Lombardia.

Oltre alle segnalazioni spontanee registrate nella Rete nazionale di Farmacovigilanza di AIFA, sono stati ricercati attivamente gli eventi AESI nei flussi amministrativi delle SDO di ricovero (nelle sezioni diagnosi principale, diagnosi secondaria 1 e 2) comprendente l'intera popolazione di ATS Bergamo. È stato eseguito un confronto tra 2020 vs 2021 vs 2022, comparando nello specifico il numero di eventi di ricovero sul totale dei ricoveri intercorsi, al fine di individuare differenze significative fra prima e dopo la campagna vaccinale massiva del 2021. Dal confronto tra 2020 vs 2021 vs 2022 non emergono differenze statisticamente significative per quanto riguarda i ricoveri per miocardite (la % di ricoveri per miocardite sul totale dei ricoveri si mantiene costante attorno allo 0,03%), mentre per quanto riguarda i ricoveri per pericardite risulta un incremento statisticamente significativo nell'anno 2021 rispetto al 2020. I ricoveri per trombosi risultano invece in diminuzione statisticamente significativo nel 2022 rispetto ai due anni precedenti.

Oltre al confronto "prima e dopo" la campagna vaccinale è stata eseguita anche un'analisi tempo-dipendente comparativa tra le coorti vaccinati vs. non vaccinati over18 relative al 2021 (stesse coorti confrontate nell'analisi di efficacia), da cui non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli eventi di miocardite e pericardite. Per quanto le trombosi dal confronto tra le curve di sopravvivenza aggiustate per età e sesso appare una situazione invertita rispetto all'analisi cruda, con un maggior numero di ricoveri per eventi trombotici venosi nella popolazione dei non vaccinati.

I risultati rilevati, in questo lavoro di tesi, in merito alla safety della vaccinazione anti-Covid19 non appaiono perfettamente congruenti con i risultati di importanti studi osservazionali longitudinali su database sanitari effettuati nella fase successiva all'immissione in commercio dei vaccini anti-Covid19. Infatti, lo studio nationwide israeliano Barda et al.⁵⁶, che ha messo a confronto nel periodo dicembre 2020 - maggio 2021 i dati di una coorte di 884.828 soggetti vaccinati vs. 884.828 soggetti non vaccinati matchati individualmente, ha rilevato un incremento del rischio di miocardite statisticamente significativo associato alla vaccinazione anti-Covid19, con RR pari a 3,24 (95% CI: 1,0 -4,6) e una differenza di rischio assoluto pari a 2,7 eventi ogni 100.000 persone.

Lo studio self-controlled case-series (SCCS) di sorveglianza attiva postmarketing di Massari et al.⁵⁷ condotto su una popolazione di circa 3 milioni di soggetti di età compresa tra 12 e 39 anni per valutare il rischio di miocardite/pericardite associato alla vaccinazione anti-Covid19, ha rilevato nell'intervallo di rischio di 21 giorni dopo l'inoculazione, un'incidenza relativa (RI) pari al 1,99 (95% [CI] da 1,30 a 3,05) dopo la seconda dose di BNT162b2/Pfizer e di 2,22 (da 1,00 a 4,91) e 2,63 (da 1,21 a 5,71) dopo la prima e la seconda dose di mRNA-1273/Moderna, rispettivamente. nell'intervallo di rischio da 0 a 7 giorni, il RI è stato di 6,55 (da 2,73 a 15,72) dopo la prima dose di mRNA-1273 e di 3,39 (da 2,02 a 5,68) e 7,59 (da 3,26 a 17,65) dopo la seconda dose di BNT162b2 e mRNA-1273, rispettivamente. Il rischio più elevato è stato osservato nei maschi, da 0 a 7 giorni dopo la prima e la seconda dose di mRNA1273 (RI di 12,28 (da 4,09 a 36,83) e 11,91 (da 3,88 a 36,53), rispettivamente). Dopo la seconda dose di mRNA-1273 nei maschi, l'eccesso di casi (EC) è stato di 8,8 (da 4,9 a 12,9) per 100.000 individui vaccinati.

Questi risultati sull'incremento di rischio di miocardite e pericardite, in particolare nella prima settimana successiva alla vaccinazione con mRNA-1273/Moderna, sono stati confermati anche in altri studi nationwide con disegno SCCS, come lo studio Stowe et al⁵⁸ e Patone et al⁵⁹ nella popolazione UK e nelle revisioni sistematiche Pillay et al⁶⁰ e Gao et al⁶¹.

La mancata rilevazione nel presente studio di un incremento di rischio di miocardite e pericardite statisticamente significativo dopo la vaccinazione anti-Covid 19 sulla popolazione bergamasca, può essere imputabile sia alla metodologia di analisi utilizzata meno sensibile rispetto a disegni più sofisticati come le self-controlled case-series (SCCS), sia ad un possibile effetto protettivo sul rischio di miocardite/pericardite della prima ondata epidemica di Covid-19 che ha profondamente colpito la popolazione di ATS Bergamo nel periodo marzo-aprile 2020.

5. Conclusioni

Il lavoro di ricerca presentato in questa tesi è il frutto, innanzitutto, di 3 anni di gestione operativa sul campo che mi ha visto in prima linea nell'organizzazione della campagna vaccinale anti-Covid19 sul territorio di ATS Bergamo e per Regione Lombardia, prima come "vax manager" nell'organizzazione strutturale e gestionale degli Hub vaccinali massivi e poi nell'implementazione della vaccinazione anti-Covid 19 nelle farmacie del territorio e presso i medici di medicina generale, sempre con particolare focus sulla gestione della complessa logistica di distribuzione, allestimento e somministrazione delle dosi vaccinali anti-Covid19. Questo lavoro di ricerca è il frutto di 3 anni di assidua partecipazione alle attività della Cabina di regia di Regione Lombardia nella gestione della campagna vaccinale anti-Covid19, alle attività della task-force di ATS Bergamo e ai numerosi tavoli aziendali e interaziendali, oltre al costante coinvolgimento nelle attività di comunicazione, disseminazione scientifica e formazione in rete con tutti gli stakeholder del territorio bergamasco e a livello di Regione Lombardia. Questo lavoro di ricerca è stato, soprattutto, il frutto della necessità di misurare l'impatto sulla salute della popolazione di ATS Bergamo di uno sforzo organizzativo senza precedenti come quello messo in essere per la realizzazione della campagna della vaccinazione anti-Covid 19, quantificando, non solo l'adesione della popolazione bergamasca alla campagna vaccinale, ma anche l'effetto dei vaccini anti-Covid19 nella popolazione di ATS Bergamo in termini di endpoint di efficacia e sicurezza.

Per quanto riguarda la quantificazione dell'adesione alla campagna vaccinale massiva anti-Covid19, la percentuale di copertura vaccinale raggiunta nel territorio dell'ATS di Bergamo, per il ciclo primario di vaccinazione (1° e 2° dose) pari all'88,4 % per la popolazione over 12, è risultata fra le più elevate a livello italiano e internazionale. Stratificando per fascia d'età, si sono registrate percentuali di copertura al di sopra del 90% negli over 65, mentre sono state raggiunte percentuali più ridotte nei trentenni e soprattutto nei giovanissimi (12-15 anni) dove invece la copertura ha di poco superato il 70%. Sono state evidenziate differenze sia nella distribuzione per classi di età, con una maggiore percentuale di under 45 nella coorte dei mai vaccinati (45,2% del totale) rispetto alla coorte dei vaccinati (36,2%), sia nella maggior prevalenza di soggetti sani (identificati come "Non Cronici" nella BDA di ATS Bergamo) nella coorte dei mai vaccinati (73,9% del totale) rispetto a quella dei vaccinati (58,1%). In particolare, la percentuale di soggetti appartenenti alla Classi I della BDA ad elevata comorbidità per presenza di più malattie è risultata significativamente più elevata nella popolazione vaccinata.

Come direzione futura della ricerca, per quanto riguarda l'analisi di aderenza ed esitazione alla campagna vaccinale, sarà necessario integrare la stratificazione del dato oltre che per età, sesso, comorbidità, e nazionalità di provenienza, anche per reddito e fattori socioculturali.

La misurazione dell'efficacia della vaccinazione anti-Covid19 nella popolazione di ATS Bergamo si è focalizzata sulla quantificazione dell'effetto sull'incidenza di mortalità covid-correlata, mortalità per tutte le cause, ospedalizzazione covid-correlata e ospedalizzazione per tutte le cause. La misurazione della sicurezza si è incentrata sugli eventi avversi di particolare interesse (AESI), miocardite, pericardite e trombosi, emersi nelle attività di farmacovigilanza post-registrative e sulla base delle evidenze generate degli studi osservazionali post-marketing. L'effetto osservato sulla riduzione della mortalità covid-correlata, nella popolazione di ATS Bergamo, è risultato di ampia magnitudine, con una effectiveness (1-IRR) superiore al 90%, in linea con le principali evidenze di letteratura derivanti sia dai trial che, soprattutto, dagli studi osservazionali "nationwide." su database sanitari. Anche l'effetto osservato sulla riduzione dell'ospedalizzazione covid-correlata è risultato ampio (efficacia superiore al 90%) e conforme al dato osservato nei grandi studi internazionali effettuati su altre popolazioni. In questo lavoro di tesi, in via esplorativa, è stato misurato anche l'effetto che ha avuto la vaccinazione anti-Covid19, nella popolazione di ATS Bergamo, su mortalità e ospedalizzazione per tutte le cause, endpoint su cui le evidenze in letteratura sono molto limitate. L'effetto osservato è risultato dipendere dal modello di analisi (a "coorte fissa" o "coorte variabile", ovvero includendo o meno nella coorte dei non -vaccinati il tempo-persona dei vaccinati prima della data della loro vaccinazione), in linea con quanto emerso nella poca letteratura disponibile su questo tema.

Come direzione futura della ricerca, per quanto riguarda la misurazione dell'effetto della vaccinazione anti-Covid19 su mortalità e ospedalizzazione, è auspicabile una nuova analisi dei dati estratti secondo un approccio di Target Trial Emulation (TTE), in particolare per quanto riguarda mortalità e ospedalizzazione per tutte le cause, dove l'effetto misurato è risultato particolarmente incerto e legato al modello di analisi.

In merito alla misurazione della sicurezza dei vaccini anti-Covid19 in termini di incidenza di eventi avversi di particolare interesse (AESI) correlati alla vaccinazione anti-Covid19, è stato osservato nella popolazione di ATS Bergamo un tasso di incidenza di segnalazioni spontanea di eventi di miocardite, pericardite e trombosi analoga a quella registrata a livello nazionale nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza gestita da AIFA. Oltre alla rilevazione del dato di segnalazione spontanea, è stata condotta anche un'analisi di farmacovigilanza attiva, andando

a confrontare dal flusso SDO di ricovero ospedaliero, l'incidenza di miocarditi, pericarditi e trombosi nella popolazione bergamasca prima e dopo la campagna vaccinale massiva del 2021. Inoltre, è stata condotta un'analisi tempo-dipendente comparativa per rilevare differenze di incidenza di AESI nella coorte dei vaccinati vs la coorte dei non vaccinati. A differenza di altri studi osservazionali di grandi dimensioni su database sanitari, in gran parte rappresentati self-controlled case series (SCCS), nello studio sulla popolazione di ATS Bergamo non sono emerse differenze statisticamente significative tra coorte dei vaccinati e coorte dei non vaccinati in termini di incidenza di miocarditi, pericarditi o trombosi.

Come direzione futura della ricerca, per quanto riguarda la misurazione della sicurezza dei vaccini anti-Covid19 nella popolazione bergamasca, è auspicabile una nuova analisi dei dati estratti secondo un disegno self-controlled case series (SCCS), per verificare se, rispetto ad altre popolazioni dove sono state rilevate differenze significative di incidenza di miocarditi/pericarditi tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati, nella popolazione bergamasca l'alta diffusione e morbilità della prima ondata dell'epidemia ha giocato un ruolo protettivo nei confronti di alcuni eventi avversi ai vaccini anti-Covid19.

Infine, come direzione futura della ricerca presentata in questa tesi, sarà interessante introdurre nell'analisi elementi di HTA per stimare il rapporto costo/efficacia e costo/utilità, non solo dei vaccini anti-Covid19 ora che il prezzo di questi farmaci è diventato trasparente a livello internazionale, ma anche dei modelli organizzativi di vaccinazione (es. centralizzata vs. diffusa sul territorio), al fine da generare evidenze in grado di guidare i decisori nell'eventualità di future campagne vaccinali di massa.

RIFERIMENTI

-
- ¹ Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China*, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8): 727-733.
- ² Ferrara P, Albano L (2020) *COVID-19 and healthcare systems: what should we do next?* *Public Health*, 185, 1-2
- ³ Conti S, Ferrara P, Mazzaglia G, D'Orso MI, Ciampichini R, Fornari C, Madotto F, Magoni M, Sampietro G, Silenzi A, Sileo CV, Zucchi A, Cesana G, Manzoli L, Mantovani LG (2020) *Magnitude and time-course of excess mortality during COVID-19 outbreak: population-based empirical evidence from highly impacted provinces in northern Italy*. *ERJ Open Research*, 6(3), 00458-2020
- ⁴ Pastorino R, Pezzullo AM, Villani L, Causio FA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG, Boccia S, Ioannidis JPA (2021) *Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination*. *Environmental Research*, 112342
- ⁵ Della Valle P, Fabbri M, Madotto F, Ferrara P, Cozzolino P, Calabretto E, D'Orso MI, Longhi E, Polosa R, Riva MA, Mazzaglia G, Sommese C, Mantovani LG (2021) *Occupational Exposure in the Lombardy Region (Italy) to SARS-CoV-2 Infection: Results from the MUSTANG–OCCUPATION–COVID-19 Study*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2567
- ⁶ Vaccini COVID-19 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it) Accessed September 27, 2023. <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>
- ⁷ Vaccinazioni – Ministero della Salute. Accessed September 27, 2023. <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/homeVaccinazioni.jsp>
- ⁸ Ponticelli D, Madotto F, Conti S, Antonazzo IC, Vitale A, Della Ragione G, Romano ML, Borrelli M, Schiavone B, Polosa R, Ferrara P, Mantovani LG (2021) *Response to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among healthcare workers in Italy: a 3-month follow-up*. *Internal and Emergency Medicine*
- ⁹ Ponticelli D, Antonazzo IC, Caci G, Vitale A, Della Ragione G, Romano ML, Borrelli M, Schiavone B, Polosa R, Ferrara P (2021) *Dynamics of antibody response to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine after 6 months*. *Journal of Travel Medicine*, 28(8):tab173
- ¹⁰ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, Mizrahi B, Alroy-Preis S, Ash N, Milo R, Huppert A (2021) *Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel*. *New England Journal of Medicine*, 385(15), 1393-1400
- ¹¹ Ferrara P, Antonazzo IC, Polosa R (2022). *Response to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among healthcare workers in Italy: A 3-month follow-up—Reply*. *Internal and Emergency Medicine* 2022. doi: 10.1007/s11739-021-02911-9
- ¹² Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, Beral V, Snape MD, Rees H, Roper AM, Balicer RD, Cramer JP, Muñoz-Fontela C, Gruber M, Gaspar R, Singh JA, Subbarao K, Van Kerkhove MD, Swaminathan S, Ryan MJ, Henao-Restrepo AM. *Variants and Vaccines*. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):179-186

-
- ¹³ Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. (2020) *Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed*. N. Engl. J. Med. 382, 1969–1973.
- ¹⁴ Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. *Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies*. Nat Rev Immunol. 2020 Oct;20(10):615-632.
- ¹⁵ COVID-19 vaccine tracker and landscape. Accessed March 30, 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- ¹⁶ Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
- ¹⁷ Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. Lancet. 2021 May 15;397(10287):1819-1829.
- ¹⁸ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, Mizrahi B, Alroy-Preis S, Ash N, Milo R, Huppert A (2021) *Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel*. New England Journal of Medicine, 385(15), 1393-1400
- ¹⁹ Ghosh S, Shankar S, Chatterjee K, Chatterjee K, Yadav AK, Pandya K, Suryam V, Agrawal S, Ray S, Phutane V, Datta R. COVISHIELD (AZD1222) VaccINe effectiveness among healthcare and frontline Workers of INdian Armed Forces: *Interim results of VIN-WIN cohort study*. Med J Armed Forces India. 2021 Jul;77(Suppl 2):S264-S270 .
- ²⁰ Meo SA, Aftab S, Bayoumy NM, Meo AS. *Efficacy of Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 CoV-19) vaccine against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) cases, hospital admissions, type of variants, and deaths*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Oct;27(20):10133-10143.
- ²¹ Menni C, May A, Polidori L, Louca P, Wolf J, Capdevila J, Hu C, Ourselin S, Steves CJ, Valdes AM, Spector TD. *COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study*. Lancet Infect Dis. 2022 Jul;22(7):1002-1010.
- ²² Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Van Dromme I, Spiessens B, Vingerhoets J, Custers J, Scheper G, Robb ML, Treanor J, Ryser MF, Barouch DH, Swann E, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Stoddard J, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douoguih M; *ENSEMBLE Study Group. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S*. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):847-860.
- ²³ Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, Rajaram S, Graves-Jones A, Edelman J, Burns F, Minassian AM, Cho I, Kumar L, Plested JS, Rivers EJ, Robertson A, Dubovsky F, Glenn G, Heath PT; 2019nCoV-302 Study Group. *Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Respir Med. 2022 Feb;10(2):167-179

-
- ²⁴ Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, Buckley BS, Probyn K, Villanueva G, Henschke N, Bonnet H, Assi R, Menon S, Marti M, Devane D, Mallon P, Lelievre JD, Askie LM, Kredt T, Ferrand G, Davidson M, Riveros C, Tovey D, Meerpohl JJ, Grasselli G, Rada G, Hróbjartsson A, Ravaud P, Chaimani A, Boutron I. *Efficacy and safety of COVID-19 vaccines*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Dec 7;12(12):CD015477
- ²⁵ Safety of COVID-19 vaccines | European Medicines Agency (europa.eu) February 14, 2024 <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines>
- ²⁶ 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
- ²⁷ Rapporto Sorveglianza Vaccini COVID-19 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it). Accessed December 27, 2023. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>
- ²⁸ Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. *Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection*. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):410-422
- ²⁹ Dag Berild J, Bergstad Larsen V, Myrup Thieson E, Lehtonen T, Grøslund M, Helgeland J, Wolhlfahrt J, Vinsløv Hansen J, Palmu AA, Hviid A. *Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries*. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2217375.
- ³⁰ Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. *Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes*. *BMJ*. 2010 Mar 12;340:b5087.
- ³¹ Suissa S. *Immortal time bias in pharmaco-epidemiology*. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492-9.
- ³² Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. *Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses*. *J Clin Epidemiol*. 2016 Nov;79:70-75.
- ³³ Hernán MA, Robins JM. *Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available*. *Am J Epidemiol*. 2016 Apr 15;183(8):758-64.
- ³⁴ Manjhi PK, Singh MP, Kumar M. *Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review*. *Cureus*. 2024 May 9;16(5):e59975.
- ³⁵ Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. *Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions*. *J Family Med Prim Care*. 2021 Sep;10(9):3303-3308
- ³⁶ World Health Organization (WHO)-Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available from: <http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.

-
- ³⁷ Hodel KVS, Fiuza BSD, Conceição RS, Aleluia ACM, Pitanga TN, Fonseca LMDS, Valente CO, Minafra-Rezende CS, Machado BAS. *Pharmacovigilance in Vaccines: Importance, Main Aspects, Perspectives, and Challenges-A Narrative Review*. Pharmaceuticals (Basel). 2024 Jun 19;17(6):807
- ³⁸ Russo AG, Tunesi S, Consolazio D, Decarli A, Bergamaschi W. *Evaluation of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy)*. Epidemiol Prev. 2021;45(6):568-579. English. doi: 10.19191/EP21.6.114. PMID: 34791867
- ³⁹ Robertson E, Reeve KS, Niedzwiedz CL, Moore J, Blake M, Green M, Katikireddi SV, Benzeval MJ. *Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in the UK household longitudinal study*. Brain Behav Immun. 2021 May;94:41-50.
- ⁴⁰ Stead M, Jessop C, Angus K, Bedford H, Ussher M, Ford A, Eadie D, MacGregor A, Hunt K, MacKintosh AM. *National survey of attitudes towards and intentions to vaccinate against COVID-19: implications for communications*. BMJ Open. 2021 Oct 28;11(10):e055085
- ⁴¹ Matas JL, Landry LG, Lee L, Hansel S, Coudray MS, Mata-McMurry LV, Chalasani N, Xu L, Stair T, Edwards C, Puckrein G, Meyer W, Wiltz G, Sampson M, Gregerson P, Barron C, Marable J, Akinboboye O, Il'yasova D. *Demographic Determinants and Geographical Variability of COVID-19 Vaccine Hesitancy in Underserved Communities: Cross-sectional Study*. JMIR Public Health Surveill. 2023 Apr 27;9:e34163
- ⁴² Gonzalez-Jaramillo N, Abbühl D, Roa-Díaz ZM, Kobler-Betancourt C, Frahsa A. *COVID-19 vaccine acceptance in the general population and under-resourced communities from high-income countries: realist review*. BMJ Open. 2024 Apr 17;14(4):e084560
- ⁴³ Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, Formanek-Balku E, Molnár GA, Herczeg R, Gyenesei A, Miseta A, Kollár L, Wittmann I, Müller C, Kásler M. *Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study*. Clin Microbiol Infect. 2022 Mar;28(3):398-404
- ⁴⁴ Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. Lancet. 2021 May 15;397(10287):1819-1829
- ⁴⁵ Bouillon K, Baricault B, Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Semenzato L, Le Vu S, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. *Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study*. BMJ Med. 2022 Jun 13;1(1):e000104
- ⁴⁶ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, Simmons R, Cottrell S, Roberts R, O'Doherty M, Brown K, Cameron C, Stockton D, McMenemy J, Ramsay M. *Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study*. BMJ. 2021 May 13;373:n1088
- ⁴⁷ Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. *Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis*. Infect Dis Poverty. 2021 Nov 14;10(1):132
- ⁴⁸ Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, Kurgansky KE, Ferolito BR, Figueroa Muñoz MJ, Gagnon DR, Gaziano JM, Cho K, Casas JP, Hernán MA. *Comparative Effectiveness of*

BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):105-115.

⁴⁹ Renoux C, Azoulay L, Suissa S. *Biases in Evaluating the Safety and Effectiveness of Drugs for the Treatment of COVID-19: Designing Real-World Evidence Studies.* Am J Epidemiol. 2021 Aug 1;190(8):1452-1456

⁵⁰ Hulme WJ, Williamson E, Horne EMF, Green A, McDonald HI, Walker AJ, Curtis HJ, Morton CE, MacKenna B, Croker R, Mehrkar A, Bacon S, Evans D, Inglesby P, Davy S, Bhaskaran K, Schultze A, Rentsch CT, Tomlinson L, Douglas IJ, Evans SJW, Smeeth L, Palmer T, Goldacre B, Hernán MA, Sterne JAC. *Challenges in Estimating the Effectiveness of COVID-19 Vaccination Using Observational Data.* Ann Intern Med. 2023 May;176(5):685-693

⁵¹ Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, Di Martino G, Carota R, De Benedictis M, Di Marco G, Parruti G, Di Luzio R, Caponetti A, Manzoli L. *COVID-19 Vaccination Did Not Increase the Risk of Potentially Related Serious Adverse Events: 18-Month Cohort Study in an Italian Province.* Vaccines (Basel). 2022 Dec 23;11(1):31

⁵² Rosso A, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Acuti Martellucci C, Carota R, De Benedictis M, Di Marco G, Di Luzio R, Fiore M, Caponetti A, Manzoli L. *COVID-19 Vaccination Effectiveness in the General Population of an Italian Province: Two Years of Follow-Up.* Vaccines (Basel). 2023 Aug 4;11(8):1325

⁵³ Berrino F, Donzelli A, Bellavite P, Malatesta G. *COVID-19 vaccination and all-cause and non-COVID-19 mortality. A reevaluation of a study carried out in an Italian Province.* Epidemiol Prev. 2023 Nov-Dec; 47(6):374-378. English.

⁵⁴ Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrisnan AJ, Niesen MJM, O'Horo JC, Virk A, Swift MD, Badley AD, Halamka J, Soundararajan V. *FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system.* Med. 2021 Aug 13;2(8):979-992.e8

⁵⁵ Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, DeSilva MB, Natarajan K, Bozio CH, Lewis N, Dascomb K, Dixon BE, Birch RJ, Irving SA, Rao S, Kharbanda E, Han J, Reynolds S, Goddard K, Grisel N, Fadel WF, Levy ME, Ferdinands J, Fireman B, Arndorfer J, Valvi NR, Rowley EA, Patel P, Zerbo O, Griggs EP, Porter RM, Demarco M, Blanton L, Steffens A, Zhuang Y, Olson N, Barron M, Shifflett P, Schrag SJ, Verani JR, Fry A, Gaglani M, Azziz-Baumgartner E, Klein NP. *Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings.* N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1355-1371

⁵⁶ Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis BY, Balicer RD. *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting.* N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090

⁵⁷ Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, Belleudi V, Poggi FR, Lazzaretti M, Ercolanoni M, Clagnan E, Bovo E, Trifirò G, Moretti U, Monaco G, Leoni O, Da Cas R, Petronzelli F, Tartaglia L, Mores N, Zanoni G, Rossi P, Samez S, Zappetti C, Marra AR, Menniti Ippolito F; TheShinISS-Vax|COVID Surveillance Group. *Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study.* PLoS Med. 2022 Jul 28;19(7):e1004056

⁵⁸ Stowe J, Miller E, Andrews N, Whitaker HJ. *Risk of myocarditis and pericarditis after a COVID-19 mRNA vaccine booster and after COVID-19 in those with and without prior SARS-CoV-2 infection: A self-controlled case series analysis in England.* PLoS Med. 2023 Jun 7;20(6):e1004245

⁵⁹ Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. *Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection.* Nat Med. 2022 Feb;28(2):410-422.

⁶⁰ Pillay J, Gaudet L, Wingert A, Bialy L, Mackie AS, Paterson DI, Hartling L. *Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review.* BMJ. 2022 Jul 13;378:e069445.

⁶¹ Gao J, Feng L, Li Y, Lowe S, Guo Z, Bentley R, Xie C, Wu B, Xie P, Xia W, Ma S, Liu H, Guo X, Uy JPN, Zhou Q, Wazir H, Sun C. *A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis or Pericarditis.* Am J Prev Med. 2023 Feb;64(2):275-284.