

*Ministero della Salute*

Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia

(27.12.2020 - 14.07.2021)

Valutazione combinata dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e del sistema di sorveglianza integrata COVID-19

Punti chiave

- Questo è il terzo report di analisi congiunta dei dati dell'anagrafe nazionale vaccini e della sorveglianza integrata COVID-19. Tale attività è stata possibile attraverso il Decreto-legge 14 gennaio 2021 n. 2, che disciplina i sistemi informativi funzionali all'implementazione del piano strategico dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 (comma 7, art 3).
- Scopo della valutazione è mostrare l'impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso da SARS-CoV-2 e la persistenza nel tempo dell'effetto di protezione. I dati di questo report sono complementari alle stime di efficacia vaccinale calcolate con altra metodologia e riportate nel bollettino settimanale "Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale" disponibile sul sito epicentro.
- Il presente report si riferisce a oltre 27 milioni di persone vaccinate con almeno una dose, che rappresentano circa la metà della popolazione italiana ≥ 12 anni. La valutazione del rischio di diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 arriva a oltre 170 giorni dalla somministrazione della prima dose.
- Nel periodo di studio, l'incidenza di diagnosi di COVID-19 passa da 1,2 ogni 10.000 giorni persona nei primi 14 giorni dopo la prima dose (periodo di riferimento paragonabile al rischio nei non vaccinati) a 0,6 nei soggetti con un ciclo incompleto e a 0,3 nei soggetti con ciclo vaccinale completo. Il rischio di diagnosi nei soggetti vaccinati diminuisce progressivamente dopo le prime due settimane dalla somministrazione della prima dose, raggiungendo una riduzione superiore al 95% alla fine del periodo di osservazione. A oltre 170 giorni dalla somministrazione della prima dose, il rischio di diagnosi resta ancora a valori molto bassi.
- Per quanto riguarda l'incidenza di ricovero in persone vaccinate prima del 16 maggio 2021, si riduce da 0,27 (ogni 10.000 giorni persona) nei primi 14 giorni dopo la prima dose a 0,09 nelle persone con vaccinazione incompleta e a 0,03 in coloro con vaccinazione completa. Si nota una maggiore incidenza nella classe di età ≥ 80 anni con un valore di 0,70 nei primi 14 giorni dopo la prima dose di vaccino rispetto a 0,05 nelle persone con età inferiore a 40 anni; differenza che si riduce in coloro con vaccinazione completa (0,06 vs 0,01).
- L'incidenza di decesso successiva alla diagnosi di COVID-19 tra le persone vaccinate prima del 16 maggio 2021 diminuisce da 0,08 ogni 10.000 giorni persona nei primi 14 giorni dopo la prima dose a 0,01 in coloro con vaccinazione completa. In quest'ultimo gruppo di vaccinati l'incidenza non differisce sostanzialmente per età, genere, area geografica, periodo di calendario e brand, rimanendo sempre sotto lo 0,02 per 10.000 giorni persona osservato tra gli ultra-ottantenni.
- Si conferma il beneficio della vaccinazione per tutte le fasce di età, per uomini e donne anche nel periodo più lungo di osservazione (170 giorni).
- L'analisi stratificata per "brand" evidenzia per tutti i vaccini una riduzione del rischio di infezione, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso già a partire dalla seconda settimana dopo la somministrazione della prima o unica dose; per i vaccini che prevedono due dosi si osserva una ulteriore riduzione del rischio dopo la somministrazione della seconda dose, senza mostrare perdita di efficacia nel tempo.
- Sebbene siano riportate stime di incidenza per "brand", il confronto tra i vaccini è metodologicamente non possibile a causa dell'uso dei diversi prodotti in periodi di tempo con differente circolazione del virus e su popolazioni con rischi disomogenei.

A cura del Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute "*Sorveglianza vaccini COVID-19*"

Patrizio Pezzotti, Massimo Fabiani, Alberto Mateo Urdiales, Fortunato (Paolo) D'Ancona, Antonietta Fila, Matteo Spuri, Flavia Riccardo, Antonino Bella (DMI, ISS)

Francesca Menniti Ippolito, Roberto Da Cas, Marco Massari, Cristina Morciano, Stefania Spila Alegiani (CNRVF, ISS)

Maria Puopolo (NEURO, ISS)

Marco Tallon (DG-INF, ISS)

Serena Battilomo, Valeria Proietti (DG-SISS, Ministero della Salute)

Gruppo di sorveglianza integrata COVID-19 in ISS:

Antonino Bella, Alberto Mateo Urdiales, Martina Del Manso, Massimo Fabiani, Matteo Spuri, Chiara Sacco, Stefano Boros, Maria Cristina Rota, Ornella Punzo, Maria Fenicia Vescio, Daniele Petrone, Marco Tallon, Corrado Di Benedetto, Alessandra Ciervo, Paola Stefanelli, Flavia Riccardo, Patrizio Pezzotti

Referenti regionali della sorveglianza integrata COVID-19:

Antonia Petrucci (Abruzzo); Michele La Bianca (Basilicata); Anna Domenica Mignuoli (Calabria); Pietro Buono (Campania); Erika Massimiliani (Emilia-Romagna); Fabio Barbone (Friuli Venezia Giulia); Francesco Vairo (Lazio); Camilla Sticchi (Liguria); Danilo Cereda (Lombardia); Lucia Di Furia (Marche); Francesco Sforza (Molise); Annamaria Bassot (P.A. Bolzano); Pier Paolo Benetollo (P.A. Trento); Chiara Pasqualini (Piemonte); Lucia Bisceglia (Puglia); Maria Antonietta Palmas (Sardegna); Salvatore Scondotto (Sicilia); Emanuela Balocchini (Toscana); Anna Tosti (Umbria); Mauro Ruffier (Valle D'Aosta); Filippo Da Re (Veneto)

Referenti regionali della Anagrafe Nazionale Vaccini (flusso AVN vaccinazioni anti-COVID-19):

Camillo Odio (Abruzzo); Michele Recine (Basilicata); Innocenza Ruberto (Calabria); Salvatore Ascione e Massimo Bisogno (Campania); Gandolfo Miserendino, Massimiliano Navacchia (Emilia-Romagna); Beatrice Del Frate, Emanuela Cau (Friuli Venezia Giulia); Diego Baiocchi, Danilo Fusco (Lazio); Domenico Gallo (Liguria); Maria Rosa Marchetti (Lombardia); Liana Spazzafumo (Marche); Raffaele Malatesta (Molise); Antonio Fanolla (P.A. Bolzano); Diego Conforti, Carlo Trentini (P.A. Trento); Antonino Ruggeri (Piemonte); Concetta Ladalaro, Nehludoff Albano (Puglia); Marco Corona, Paolo Lombardi (Sardegna); Massimo Iacono (Sicilia); Paolo Bruno Angori, Andrea Belardinelli (Toscana); Milena Solfiti (Umbria); Stefano Fioraso (Valle D'Aosta); Chiara Poma, Nadia Raccanello (Veneto)

Introduzione

La campagna vaccinale contro il COVID-19 è stata avviata in Italia il 27 dicembre 2020. Ad oggi, sono quattro i vaccini autorizzati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): Comirnaty (Pfizer-BioNtech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson). Tutti questi vaccini, tranne COVID-19 Vaccine Janssen, prevedono un ciclo vaccinale di due dosi a diversi intervalli di tempo. Nella **Tabella 1** sono mostrate le date di autorizzazione e di prima somministrazione dei vaccini.

Tabella 1. Data di autorizzazione e di prima di somministrazione per vaccino in Italia

Vaccino	Data di autorizzazione	Prima somministrazione
Comirnaty (Pfizer-BioNtech)	22/12/2020	27/12/2020
Spikevax (Moderna)	07/01/2021	14/01/2021
Vaxzevria (AstraZeneca)	29/01/2021	01/02/2021
COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson&Johnson)	11/03/2021	22/04/2021

Nel precedente rapporto pubblicato a giugno 2021 era stato valutato l'impatto nazionale della vaccinazione anti COVID-19 su infezione da Sars-CoV-2, e successivo ricovero e decesso (1). I risultati ottenuti mostrano che, rispetto alle prime due settimane dopo la prima dose, il rischio di infezione, ospedalizzazione e morte per SARS-CoV-2 diminuisce gradualmente e sostanzialmente nei soggetti vaccinati. Questi risultati suggeriscono che la campagna di vaccinazione ha il potenziale per ridurre significativamente la morbilità e la mortalità da COVID-19 se si raggiungono alti tassi di somministrazione del vaccino.

In questo report, si presenta un approfondimento dell'analisi precedente, analizzando l'impatto dei vaccini tenendo in considerazione lo stato vaccinale dei casi, se con ciclo vaccinale completo (più di 14 gg dalla seconda o unica dose) o incompleto (persone che hanno ricevuto un vaccino che prevede due dosi, per le quali sono passati più di 14 giorni dalla prima dose ma meno di 15 giorni dalla seconda).

Con il proseguire delle campagne vaccinali le conoscenze circa il profilo beneficio-rischio dei vaccini approvati si stanno man mano accumulando. Diversi studi condotti in Europa (2-5), Nord America (6-7) e Israele (8-9) sono a sostegno dell'efficacia sul campo dei vaccini COVID-19 a mRNA e a vettore virale sia nella popolazione generale (4, 6, 7, 9) sia in sottogruppi specifici di categorie a rischio come anziani, operatori sanitari, lungo degenti, donne in gravidanza etc., (2, 3, 5, 10, 11). In Italia, le evidenze disponibili suggeriscono che nella popolazione generale italiana i vaccini sono efficaci nel ridurre il rischio di infezione da SARS-CoV-2, e di ricovero e decesso COVID-19 correlato (12-13), ma non è stata finora pubblicata un'analisi specifica per ogni *brand* di vaccino. Di conseguenza, questo report intende verificare l'efficacia dei diversi vaccini (*brand*) approvati in Italia, tenendo conto anche della strategia vaccinale che ha stabilito quali gruppi di popolazione vaccinare prioritariamente in base alla disponibilità dei vaccini e ai risultati dei trial preregistrati.

Ci sono altri tre aspetti di grande attualità che potrebbero avere un impatto sull'efficacia vaccinale: l'impatto dei diversi tempi di somministrazione tra la prima e la seconda dose dei vaccini, l'impatto della vaccinazione eterologa, e l'impatto della variante delta, sempre più prevalente in Europa.

In Italia, nel corso del tempo, sono state modificate le modalità di somministrazione dei vaccini, ad esempio, allungando gli intervalli tra le dosi (per Comirnaty e Spikevax), oppure, sostituendo la seconda dose di Vaxzevria con un vaccino a mRNA per le persone al di sotto dei 60 anni di età (vaccinazione eterologa) (vedere Tabella 2 per i provvedimenti principali). Sarà quindi di grande interesse valutare l'efficacia sul campo di queste diverse strategie vaccinali. Tuttavia, tali approfondimenti non sono contenuti nel presente rapporto, poiché le analisi si riferiscono a tutti i vaccinati fino al 13/06/2021 per le diagnosi e

al 16/05/2021 per le ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva, e decessi. Di conseguenza, a tale data non erano ancora presenti un numero sufficiente di persone vaccinate con le caratteristiche sopra riportate.

Proprio perché basato su vaccinazioni effettuate fino a metà giugno (e fino a metà maggio per valutare l'impatto su ricoveri, ricoveri in terapia intensiva e decessi) il rapporto non permette neanche di fare valutazioni di impatto dell'attuale diffusione della variante delta, caratterizzata da una maggiore trasmissibilità, e per la quale ancora ci sono pochi studi che hanno valutato l'efficacia dei vaccini.

Tabella 2. Elenco dei principali provvedimenti nazionali riguardanti la vaccinazione anti SARS-CoV-2 (aggiornamento al 21/07/2021)

24/12/2020	DLg: Raccomandazioni per l'organizzazione della campagna vaccinale contro SARS-CoV-2/COVID-19 e procedure di vaccinazione.
02/01/2021	MinSal: Adozione piano strategico nazionale per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2. (presentato dal Ministro della Salute al Parlamento il 2 dicembre 2020, con aggiornamento 12 dicembre del 2020, Decreto del 02/01/2021)
22/02/2021	MinSal: Aggiornamento sulle modalità d'uso del vaccino COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA e delle raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19.
08/03/2021	MinSal: Utilizzo del vaccino COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA nei soggetti di età superiore ai 65 anni.
13/03/2021	MinSal/ISS: Trasmissione Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021 "Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti-COVID-19".
13/03/2021	Pres.Cons.Min: Piano vaccinale del Commissario straordinario per l'esecuzione della campagna vaccinale nazionale
15/03/2021	AIFA: sospensione precauzionale del vaccino AstraZeneca.
19/03/2021	MinSal: Trasmissione nota AIFA sul parere di sospensione e revoca del divieto d'uso del vaccino COVID-19 AstraZeneca.
24/03/2021	MinSal: Raccomandazioni <i>ad interim</i> sui gruppi target della vaccinazione anti SARS-CoV-2 del 10/03/2021.
01/04/2021	MinSal: Misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19, in materia di vaccinazioni anti SARS-CoV-2, di giustizia e di concorsi pubblici. [ART. 4 "... gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario ((di cui all'articolo 1, comma 2, della legge 1° febbraio 2006, n. 43,)) che svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie, sociosanitarie e socio-assistenziali, pubbliche e private, ((nelle farmacie, nelle parafarmacie)) e negli studi professionali sono obbligati a sottoporsi a vaccinazione gratuita per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2."]
07/04/2021	MinSal: Circolare 7 aprile 2021 - Trasmissione nota AIFA sul parere di sospensione e revoca del divieto d'uso del vaccino Covid-19 AstraZeneca . Vaxzevria è approvato a partire dai 18 anni di età, sulla base delle attuali evidenze, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte della elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, si rappresenta che è raccomandato un suo uso preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni.
09/04/2021	MinSal: In linea con il Piano nazionale del Ministero della Salute approvato con decreto 12 marzo 2021, la vaccinazione rispetta il seguente ordine di priorità: – persone di età superiore agli 80 anni; – persone con elevata fragilità e, ove previsto dalle specifiche indicazioni contenute alla Categoria 1, Tabella 1 e 2 delle citate Raccomandazioni ad interim, dei familiari conviventi, caregiver, genitori/tutori/affidatari; – persone di età compresa tra i 70 e i 79 anni e, a seguire, di quelle di età compresa tra i 60 e i 69 anni, utilizzando prevalentemente vaccini Vaxzevria (precedentemente denominato COVID-19 Vaccine AstraZeneca) come da recente indicazione dell'AIFA.
15/04/2021	AIFA: Istruzioni di corretta manipolazione, conservazione e somministrazione del vaccino Comirnaty - BioNTech/Pfizer (aggiornamento al 15 aprile 2021)
05/05/2021	MinSal: Trasmissione parere del CTS in merito alla estensione dell'intervallo tra le due dosi dei vaccini a mRNA e alla seconda dose del vaccino Vaxzevria.
03/06/2021	AB,EMA,AIFA AstraZeneca : Nota informativa del 03/06/2021, VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: rischio di insorgenza di trombosi in combinazione con trombocitopenia
04/06/2021	MinSal: Estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (BioNTech/Pfizer) per la fascia di età tra i 12 e i 15 anni. (Determina del 31/05/2021)
11/06/2021	MinSal: Aggiornamento parere CTS vaccini. Il vaccino Vaxzevria viene somministrato solo a persone di età uguale o superiore ai 60 anni (ciclo completo).
13/06/2021	MinSal: Aggiornamento nota informativa vaccino Moderna (in riferimento ad Allegato 3 della 11/06/2021-DGPRES)
14/06/2021	MinSal: Vaccinazione anti-SARS-CoV2/COVID-19. Trasmissione determina e parere AIFA sull'uso dei vaccini a mRNA per schedula vaccinale mista.
18/06/2021	MinSal: Completamento del ciclo vaccinale nei soggetti sotto i 60 anni che hanno ricevuto una prima dose di vaccino Vaxzevria e chiarimenti sulle modalità d'uso del vaccino Janssen.
23/06/2021	AIFA: VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: controindicazione negli individui con pregressa sindrome da perdita capillare. (Nota informativa del 3.06.2021)
25/06/2021	MinSal: Aggiornamento della classificazione delle nuove varianti SARS-CoV-2, loro diffusione in Italia e rafforzamento del tracciamento, con particolare riferimento alla variante Delta. (Circolare Ministeriale n. 28537 del 25.06.2021)
09/07/2021	EMA: Comirnaty e Spikevax: possibile collegamento a casi molto rari di miocardite e pericardite
19/07/2021	AIFA: Nota informativa COVID-19 Vaccine Janssen: Controindicazione negli individui con pregressa sindrome da perdita capillare e aggiornamento relativo alla sindrome trombotica trombocitopenica
20/07/2021	Struttura Commissariale: Completamento vaccinazione – platea "esitanti"
23/07/2021	EMA: Vaccino anti-COVID-19 Spikevax approvato nell'UE per bambini di età compresa tra 12 e 17 anni

23/07/2021 EMA: Vaccino COVID-19 Janssen: la sindrome di Guillain-Barré aggiunta alle Informazioni sul Prodotto come effetto indesiderato molto raro

Nota metodologica

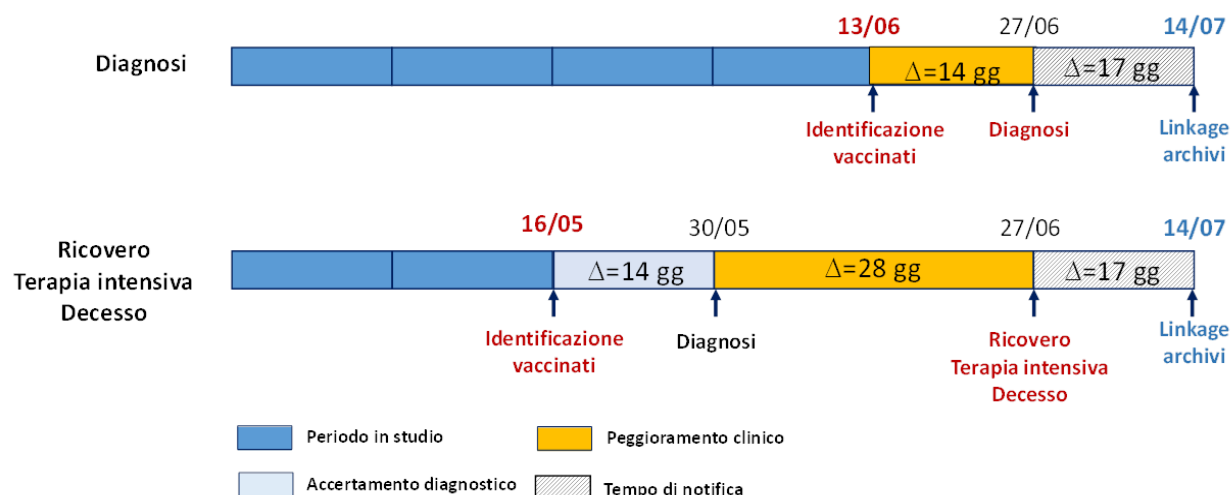
I dati presentati in tale rapporto sono ricavati da un'analisi congiunta dell'anagrafe nazionale vaccini, contenente le informazioni relative alle vaccinazioni anti COVID-19¹ eseguite e dei casi di infezione da SARS-CoV-2 notificati alla sorveglianza nazionale integrata COVID-19². Tale attività è stata possibile attraverso il Decreto legge 14 gennaio 2021 n. 2, che disciplina i sistemi informativi funzionali all'implementazione del Piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2³, e che, al comma 7 dell'art. 3 recita: *"Per consentire lo svolgimento di attività di sorveglianza immunologica e farmaco-epidemiologia, il Ministero della salute trasmette all'Istituto superiore di sanità i dati individuali relativi ai soggetti cui è somministrata la vaccinazione anti SARS-CoV-2 contenuti nell'Anagrafe Nazionale Vaccini"*.

Le analisi di seguito riportate riguardano le persone a cui è stata somministrata almeno una dose di un qualunque vaccino anti COVID-19, approvato e distribuito nel territorio nazionale a partire dal 27 dicembre 2020. Le informazioni relative alla diagnosi di COVID-19 sono state ottenute tramite *record linkage* tra l'anagrafe nazionale vaccini del Ministero della Salute (aggiornata al 14.07.2021) e il sistema di sorveglianza integrata COVID-19 coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (aggiornato al 14.07.2021).

L'analisi ha valutato il tasso di incidenza di diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, di successivo ricovero, di ammissione in terapia intensiva e di decesso.

Sono stati esclusi tutti i soggetti che avevano una diagnosi di infezione SARS-CoV-2 con data precedente a quella della prima vaccinazione. Inoltre, da tutte le analisi sono state escluse le persone vaccinate che non avevano un tempo di osservazione (follow-up) congruo per poter avere sviluppato gli eventi in studio ed essere stati notificati al sistema di sorveglianza. Nella **Figura 1** sono presentati i dettagli sulla definizione dei tempi di selezione delle popolazioni in studio.

Figura 1. Definizione dei tempi di selezione delle popolazioni in studio per la valutazione di ciascun evento considerato



¹<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=5067&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

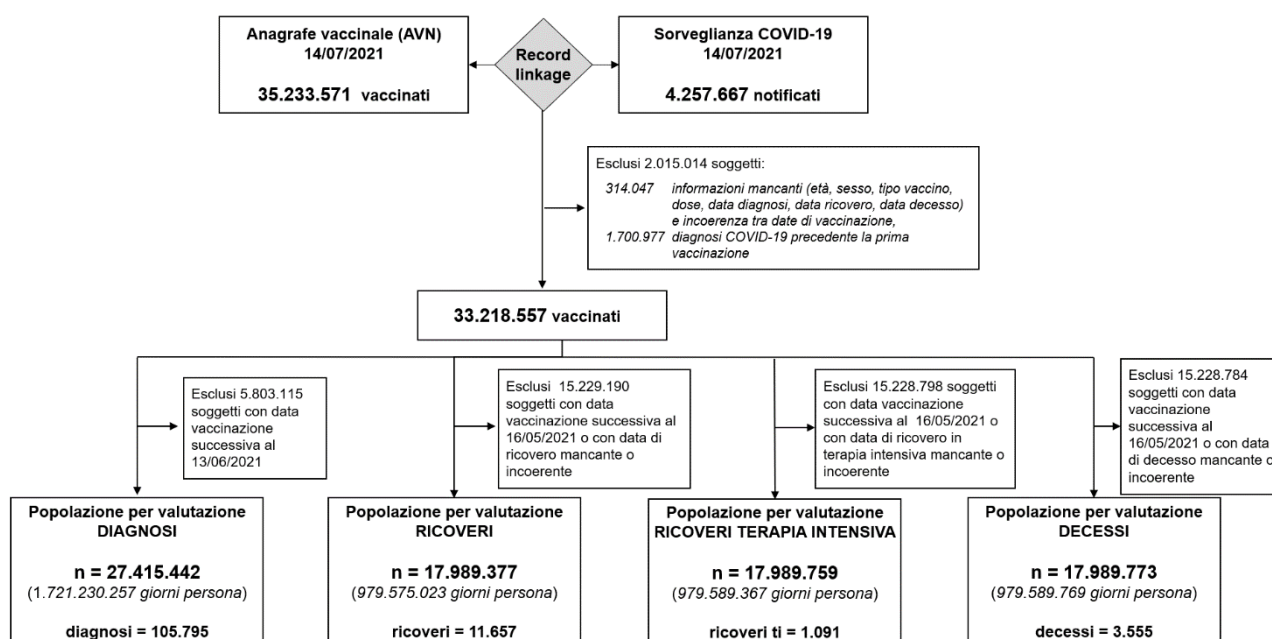
²<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza>

³<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5452&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

In particolare, la stima dell'incidenza di diagnosi è stata calcolata sulle persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino entro il 13 giugno 2021 e un'eventuale diagnosi entro il 27 giugno 2021, per tener conto sia di un tempo di osservazione di almeno 14 giorni dalla somministrazione del vaccino, sia del tempo di accertamento diagnostico (incluso il tempo di incubazione della malattia), e di notifica dopo la diagnosi (altri 17 giorni dopo il 27 giugno 2021). La stima dell'incidenza di ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso è stata calcolata sulle persone che avevano ricevuto la prima dose del vaccino alla data del 16 maggio 2021, per tener conto oltre che del tempo di osservazione minimo di accertamento diagnostico e del tempo di notifica, anche di ulteriori 28 giorni per poter osservare un possibile peggioramento clinico fino al ricovero/decesso.

Dettagli sui criteri di inclusione ed esclusione sono descritti in **Figura 2**.

Figura 2. Flow chart di selezione dei casi in anagrafe nazionale vaccini e nella sorveglianza COVID-19 per la valutazione degli eventi in studio



Le incidenze di diagnosi, ricovero, ammissione in terapia intensiva (TI) e decesso sono state calcolate come rapporto tra il numero di eventi in studio e il totale del tempo di osservazione (in giorni) tra le persone vaccinate con **prima dose da 14 giorni o meno**, tra quelle con vaccinazione incompleta e tra quelle con vaccinazione completa. Sono stati classificati come **vaccinati con ciclo incompleto** tutti coloro che hanno ricevuto solo la prima dose di un vaccino che prevede una seconda dose per il completamento del ciclo vaccinale da oltre 14 giorni (vaccini Comirnaty, Spikevax e Vaxzevria), oppure la seconda dose da 14 giorni o meno. Sono stati classificati come **vaccinati con ciclo completo** tutti coloro che hanno ricevuto l'ultima dose prevista da oltre 14 giorni (quindi oltre 14 giorni dalla somministrazione della seconda dose per i vaccini Comirnaty, Moderna e Vaxzevria, e oltre 14 giorni dalla somministrazione dell'unica dose per il vaccino Janssen/Johnson&Johnson). I tassi di incidenza sono stati inoltre stratificati per fascia di età, genere, area geografica, periodo di calendario della somministrazione della prima dose, e *brand*. Ciascun record individuale è stato suddiviso in modo da tener conto del tempo di esposizione riferito ai tre stati vaccinali presi in considerazione (prima dose ≤ 14 giorni, vaccinazione incompleta in caso di vaccini con più di una dose e vaccinazione completa). Per coloro che hanno sviluppato gli eventi in studio il tempo di osservazione si interrompe alla data di diagnosi dell'infezione.

Sono state infine condotte analisi multivariate per valutare la riduzione del rischio di diagnosi, di ricovero, di ammissione in terapia intensiva (TI) e decesso, a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose di vaccino, rispetto all'intervallo 0-14 giorni dopo somministrazione della prima dose, assunto come periodo di riferimento. Al fine di considerare esclusivamente gli esiti associati al COVID-19, è stato adottato un approccio conservativo, considerando esclusivamente i ricoveri e i decessi avvenuti entro 28 giorni dalla diagnosi, pari rispettivamente al 98% e 87% di quelli registrati nel sistema di sorveglianza integrata.

Le analisi multivariate sono state effettuate attraverso modelli binomiali negativi con stimatore robusto della varianza, includendo genere, classe di età (<40 anni, 40-59 anni, 60-79 anni e ≥80 anni), regione di diagnosi, *brand* del vaccino e categoria prioritaria per la vaccinazione (operatori sanitari, personale scolastico, ospiti RSA, individui affetti da patologie e altre categorie prioritarie) come covariate. L'analisi è stata inoltre aggiustata per settimana di somministrazione della prima dose di vaccino per tener conto del fatto che, verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di rischio (es: gli operatori sanitari che svolgono la loro attività lavorativa in terapia intensiva sono stati probabilmente vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). Infine, l'analisi è stata aggiustata anche per incidenza settimanale nella popolazione regionale, per tener conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

Per ciascun evento considerato (diagnosi, ricovero, ammissione in TI, decesso), l'impatto della vaccinazione a settimane diverse dalla somministrazione della prima dose è stato misurato come rischio relativo rispetto al valore di incidenza nelle prime due settimane dalla vaccinazione con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Utilizzando la stessa metodologia è stata anche calcolata la riduzione del rischio di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose di vaccino specifica per classe di età. I risultati relativi alle analisi per categoria prioritaria e genere non sono presentati in questo rapporto in quanto sovrapponibili a quelli già presentati nel rapporto precedente.

Infine, rispetto al rapporto precedente, sempre attraverso modelli multivariati binomiali negativi, è stata calcolata la riduzione del rischio di diagnosi, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose e della seconda dose, separatamente per ciascun *brand* del vaccino. Viste le date utilizzate per la selezione dei vaccinati analizzati in questo rapporto (**Figura1**), i vaccinati con prima dose Comirnaty o Spikevax che non avevano ancora ricevuto la seconda dose rispettivamente dopo 21 e 28 giorni dalla somministrazione della prima dose hanno un periodo di osservazione molto limitato che non ha consentito di stimare in maniera robusta la riduzione del rischio con una sola dose oltre queste soglie di tempo.

Risultati

Al **14 luglio 2021** nell'anagrafe nazionale vaccini risultavano registrate 35.233.571 persone che avevano ricevuto almeno una dose del vaccino (56.689.937 dosi); di queste 314.047 (0,9%) sono state escluse dalla presente analisi per mancanza di informazioni su età, genere e dose e/o per incoerenza tra le date di somministrazione dei vaccini (ad esempio data prima dose successiva a data seconda dose). Dopo il *record linkage* con la sorveglianza integrata COVID-19, sono state escluse 1.700.977 (4,8%) persone con una diagnosi di COVID-19 precedente alla prima vaccinazione (**Figura 2**). Le rimanenti 33.218.557 persone vaccinate hanno ricevuto almeno una dose del vaccino Comirnaty (N=22.921.983; 69,0%), del vaccino Spikevax (N=3.048.534; 9,2%), del vaccino Vaxzevria (N= 6.051.773; 18,2%), e l'unica dose del vaccino Janssen (N= 1.196.267; 3,6%) (**Figure 3, 4**).

Considerando i 27.415.442 persone vaccinate prima del 13 giugno 2021 (incluse nella valutazione dell'impatto della vaccinazione, di seguito "popolazione in studio"), il 65% ha ricevuto almeno una dose del vaccino Comirnaty (N=17.857.894), il 21% almeno una dose del vaccino Vaxzevria (N= 5.748.848), il 9% almeno una dose del vaccino Spikevax (N= 2.441.629) e il 4% ha completato il ciclo vaccinale con il vaccino Janssen (N= 1.083.364) (**Figura 3**). L'86% ha completato il ciclo vaccinale con Comirnaty, l'87% con Spikevax e il 60% con Vaxzevria (**Figura 4**).

Figura 3. Distribuzione dei vaccinati per vaccino, nella popolazione complessiva e nella popolazione in studio

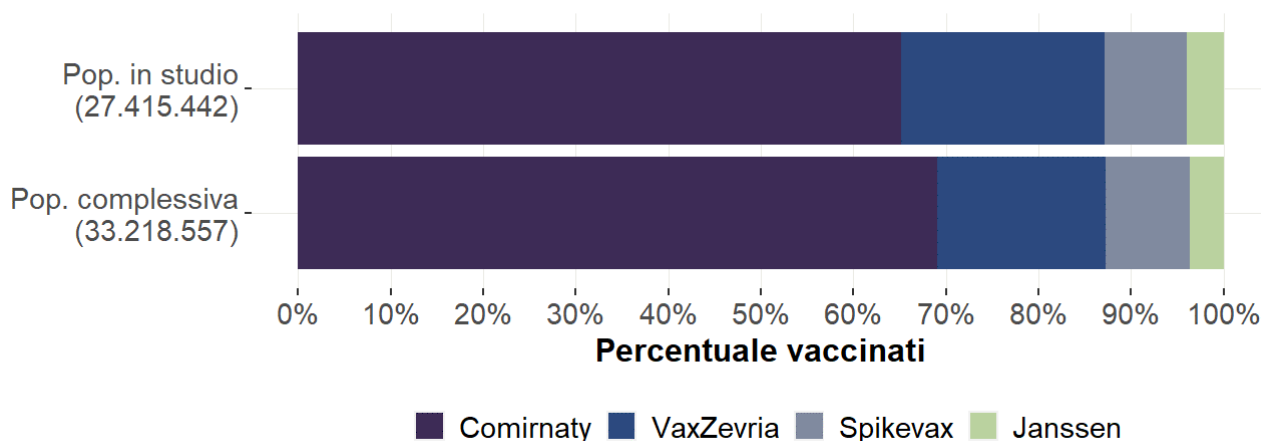
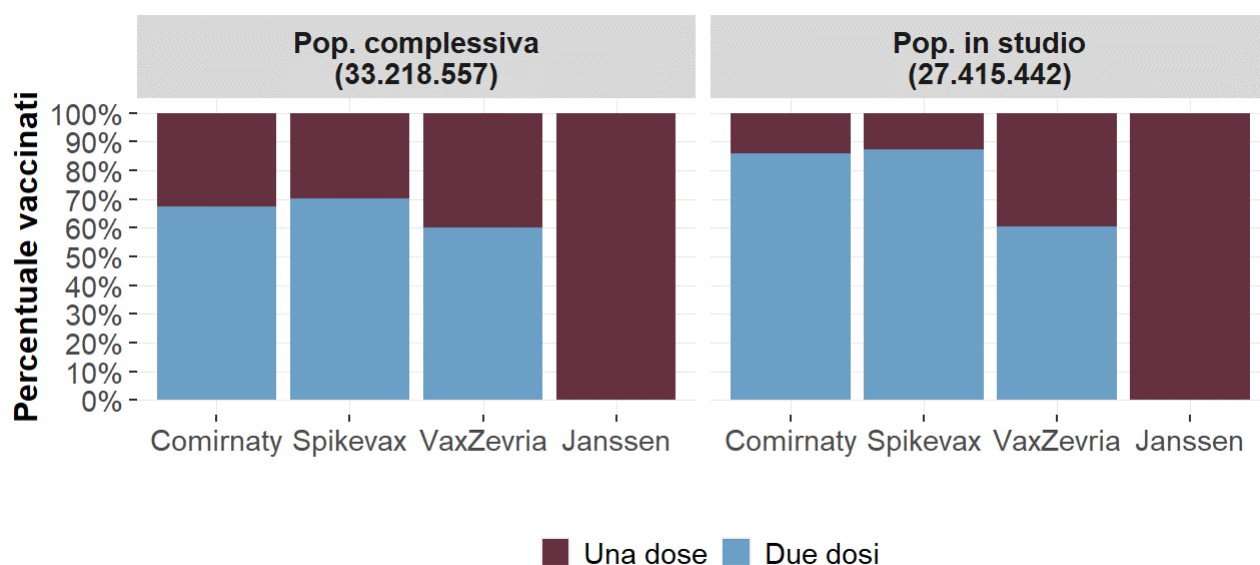
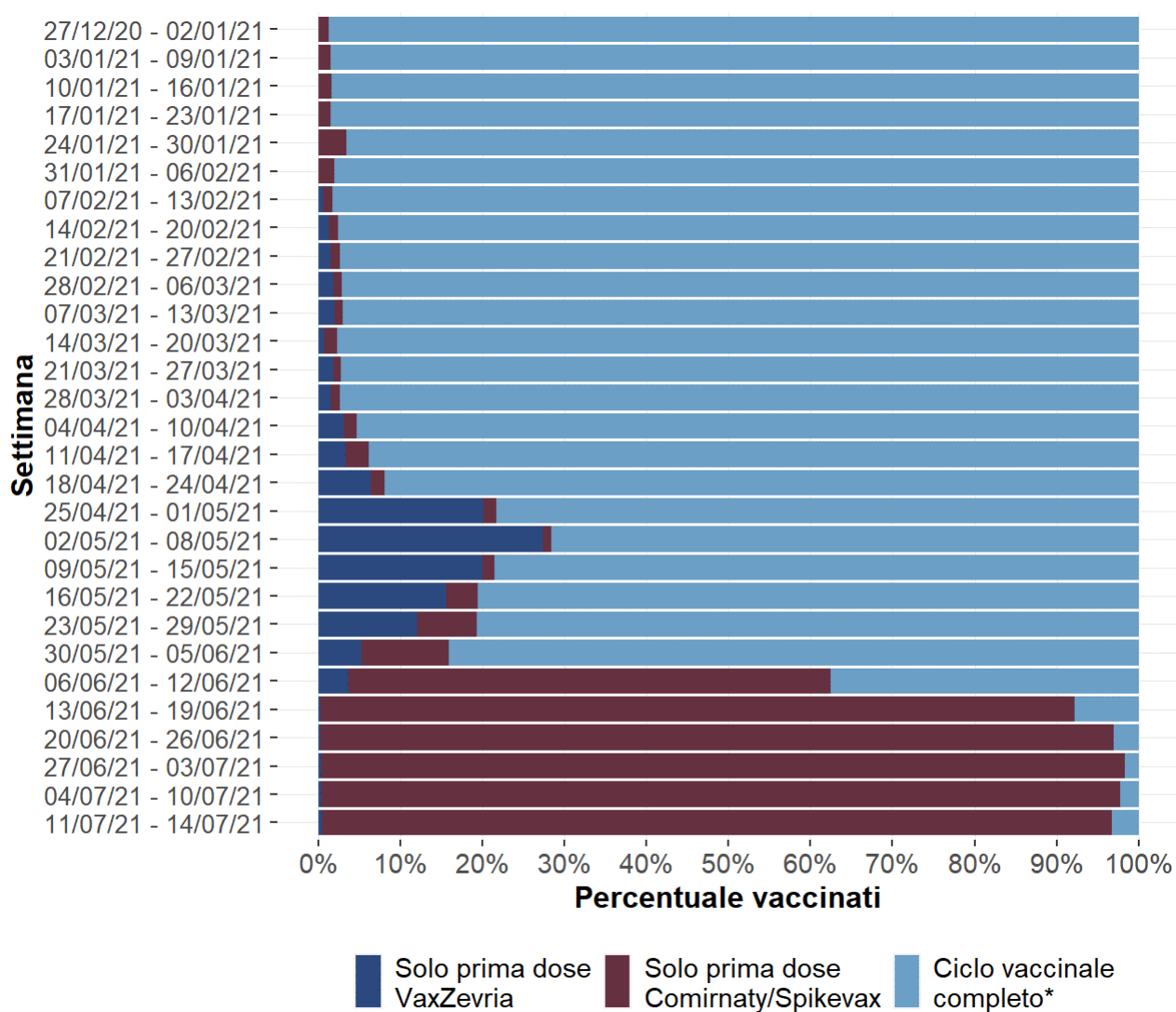


Figura 4. Percentuale di persone vaccinate con una o due dosi, per vaccino.



La proporzione delle persone che hanno completato il ciclo vaccinale è più elevata tra coloro che hanno ricevuto la prima dose tra gennaio e marzo. La variabilità osservata per settimana può essere spiegata dalla disponibilità dei diversi vaccini e relativo diverso intervallo tra le dosi (**Figura 5**).

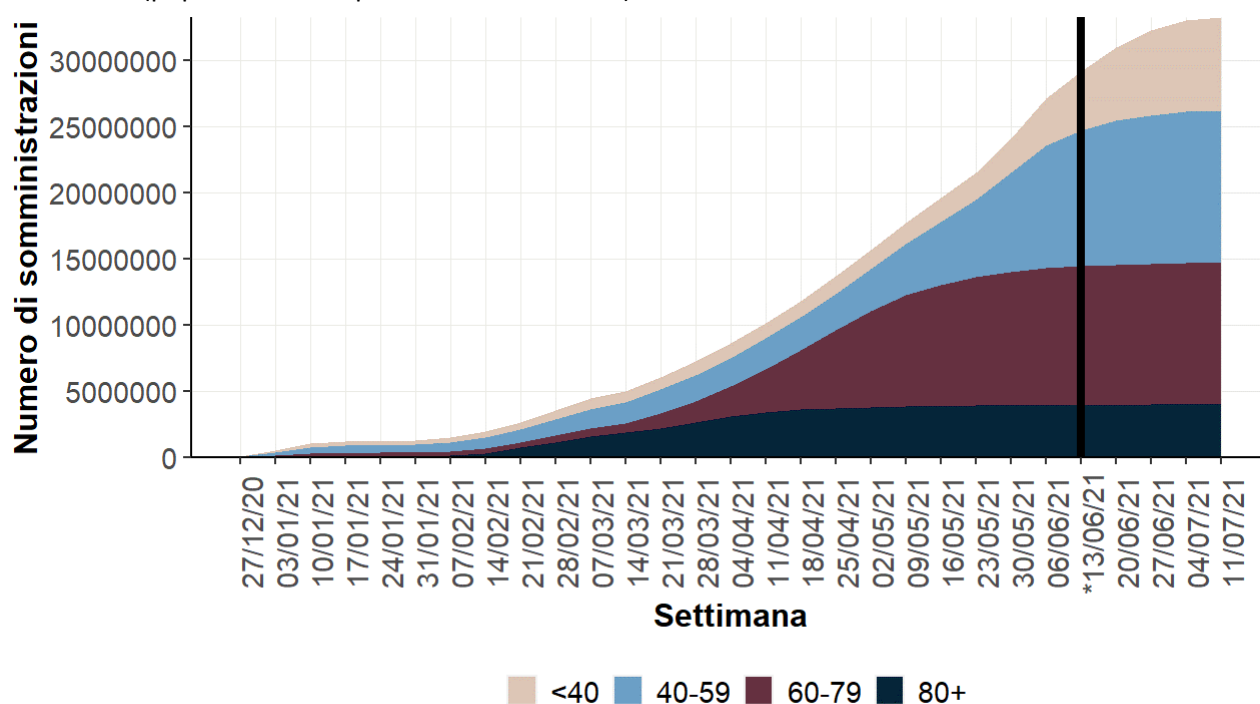
Figura 5. Percentuale di persone completamente vaccinate, o che hanno ricevuto una sola dose, per settimana di somministrazione della prima dose (popolazione complessiva N=33.218.557)



*due dosi Comirnaty/Spikevax/VaxZevria, una dose Janssen

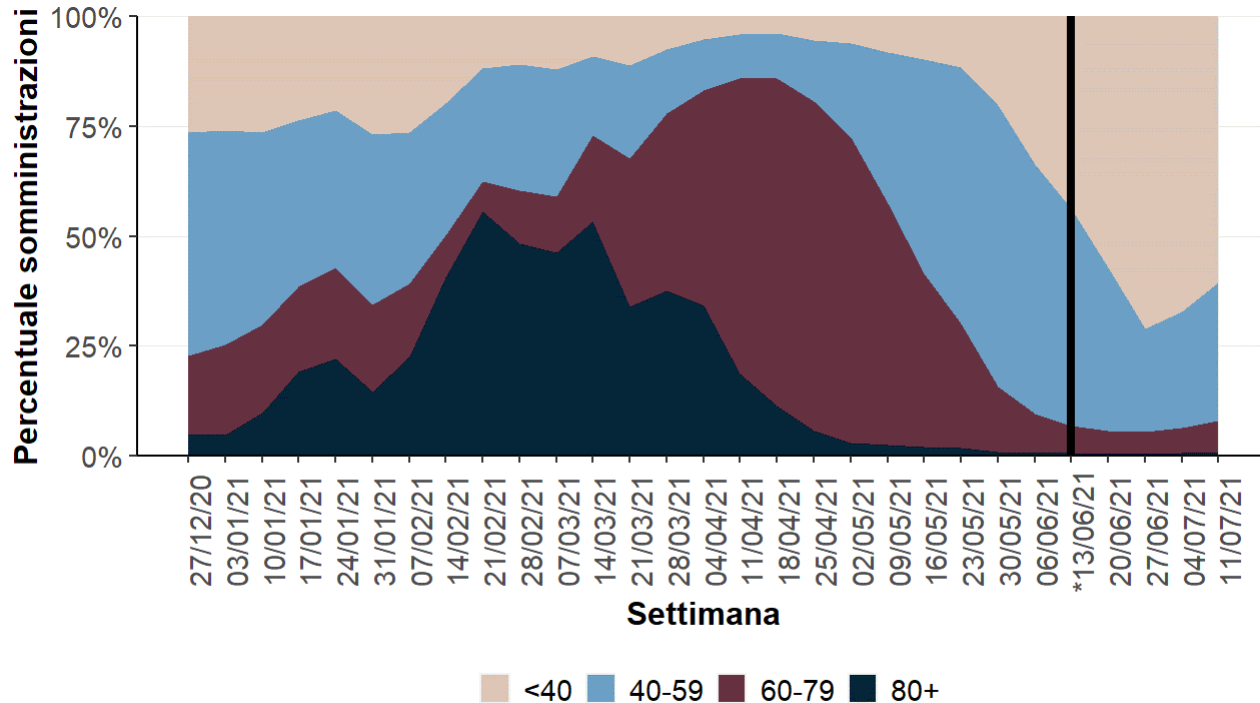
La composizione per età dei vaccinati varia nel corso delle settimane in relazione alle modifiche del Piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2. Come atteso, nelle ultime settimane sono in aumento i nuovi vaccinati nella classe di età inferiore ai 40 anni mentre si è ridotto il numero degli over 60 (**Figure 6 e 7**).

Figura 6. Numero cumulativo di somministrazioni di prime/uniche dosi per settimana di vaccinazione e classi di età (popolazione complessiva N=33.218.557)



*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

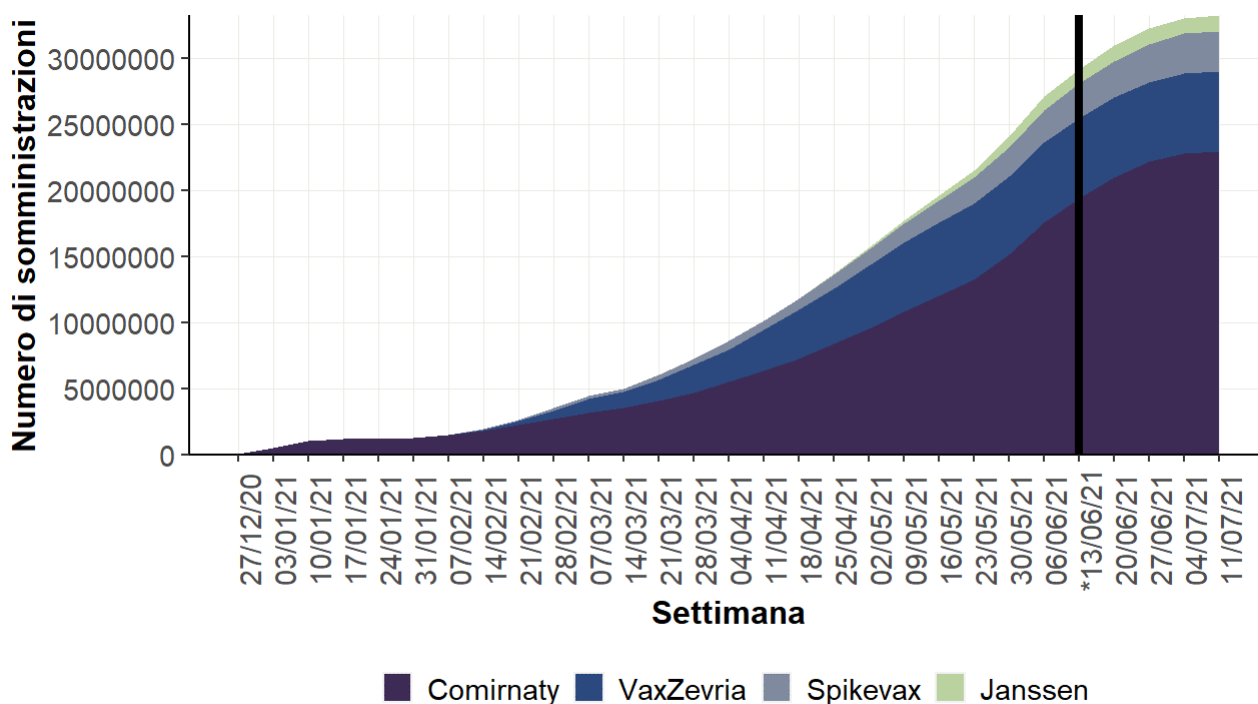
Figura 7. Distribuzione percentuale di somministrazioni di prime/uniche dosi per settimana di vaccinazione e classi di età (popolazione complessiva N=33.218.557)



*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

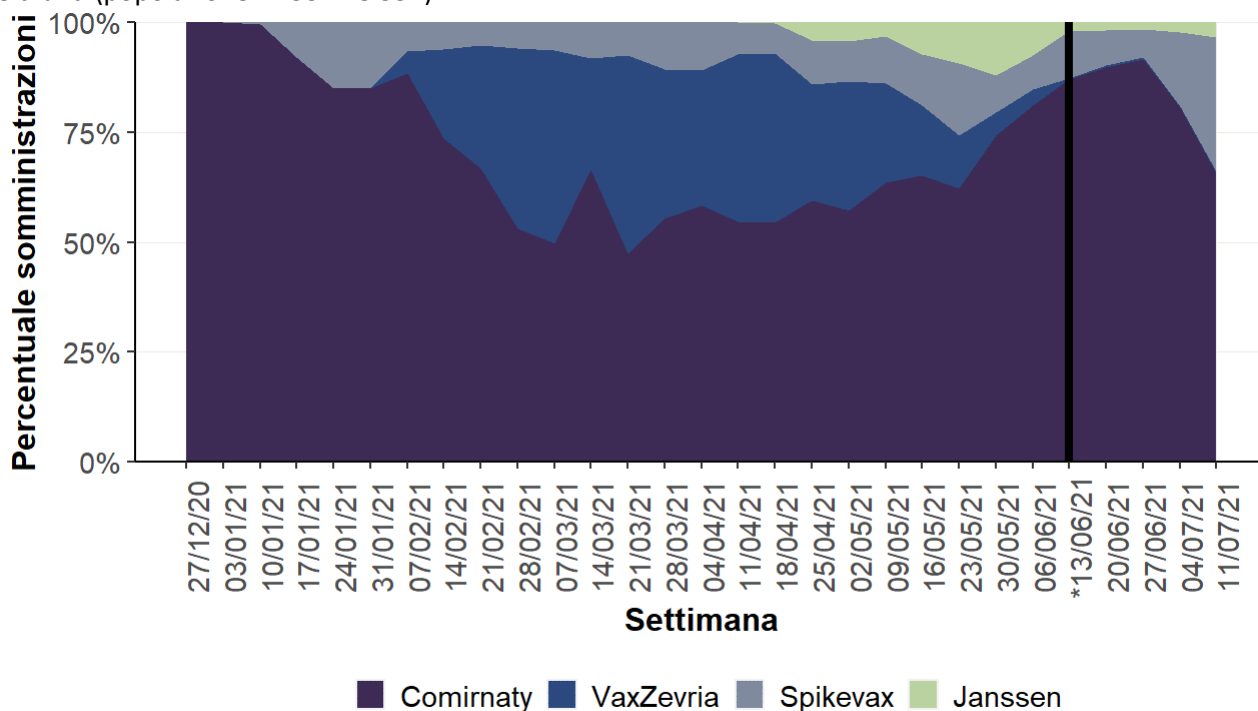
Per quanto riguarda il tipo di vaccini somministrati, si osserva nell'ultimo periodo un aumento delle vaccinazioni con Comirnaty e Spikevax e una diminuzione delle somministrazioni del vaccino Janssen e Vaxzevria (Figure 8 e 9).

Figura 8. Numero di somministrazioni di prime/uniche dosi per settimana di vaccinazione e *brand* (popolazione N=33.218.557)



*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

Figura 9. Distribuzione percentuale di somministrazioni di prime/uniche dosi per settimana di vaccinazione e *brand* (popolazione N=33.218.557)



*ultima data di vaccinazione inclusa nella valutazione dell'impatto di vaccinazione

L'incidenza di diagnosi di COVID-19 passa da 1,19 per 10.000 giorni persona nei primi 14 giorni dopo la prima dose a 0,60 nei soggetti con un ciclo incompleto e a 0,28 nei soggetti con ciclo vaccinale completo. Tale riduzione si osserva anche stratificando per età, genere, area geografica, periodo di calendario e *brand* (**Tabella 3**). Va sottolineata la netta riduzione dell'incidenza per periodo di calendario di somministrazione della prima dose che, nei primi 14 giorni, passano da 5,76 nel mese di gennaio 2021 a 0,20 nel periodo tra il 24 maggio e il 13 giugno 2021, riflettendo la maggiore copertura vaccinale e di conseguenza la riduzione della circolazione virale. L'età mediana delle persone vaccinate con una diagnosi è di 60 anni (range interquartile, IQR 46-80), con un ricovero successivo alla diagnosi è di 82 anni (IQR 73-87), dei ricoverati in terapia intensiva è 78 (IQR 70-84) e delle persone decedute è di 86 anni (IQR 81-91).

Per quanto riguarda l'incidenza di ricovero in persone vaccinate prima del 16 maggio 2021, si riduce da 0,27 nei primi 14 giorni dopo la prima dose a 0,09 nelle persone con vaccinazione incompleta e a 0,03 in coloro con vaccinazione completa. Si nota una maggiore incidenza nella classe di età ≥ 80 anni con un valore di 0,70 nei primi 14 giorni dopo la prima dose di vaccino rispetto a 0,05 nelle persone con età inferiore a 40 anni; differenza che si riduce in coloro con vaccinazione completa (0,06 vs 0,01) (**Tabella 4**). Lo stesso andamento si osserva per quanto riguarda le ammissioni in terapia intensiva (**Tabella 5**).

L'incidenza di decesso successiva alla diagnosi di COVID-19 tra le persone vaccinate prima del 16 maggio 2021 si attesta a valori compresi tra 0,08 per 10.000 giorni persona nei primi 14 giorni dopo la prima dose a 0,01 in coloro con vaccinazione completa. In quest'ultimo gruppo di vaccinati l'incidenza non differisce sostanzialmente per età, genere, area geografica, periodo di calendario e *brand*, rimanendo sempre sotto lo 0,02 per 10.000 giorni persona osservato tra gli ultra-ottantenni (**Tabella 6**).

Tabella 3. Incidenza di diagnosi di COVID-19 in persone vaccinate prima del 13 giugno 2021

		Dose 1 ≤ 14 giorni			Vaccinazione incompleta (1)			Vaccinazione completa (2)		
	Totale vaccinati	Diagnosi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*	Diagnosi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*	Diagnosi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*
Totale	27.415.442	45.632	383.524.845	1,19	42.186	706.632.220	0,60	17.977	631.073.192	0,28
Classe di età (anni)										
<40	3.694.693	6.820	51.679.707	1,32	6.135	76.145.658	0,81	3.590	82.421.664	0,44
40-59	9.407.981	14.197	131.618.574	1,08	14.114	202.986.569	0,70	6.412	155.713.696	0,41
60-79	10.354.684	13.120	144.882.695	0,91	11.193	331.951.941	0,34	2.716	165.212.524	0,16
≥80	3.958.084	11.495	55.343.869	2,08	10.744	95.548.053	1,12	5.259	227.725.308	0,23
Genere										
Donne	14.697.550	25.704	205.602.302	1,25	24.703	389.741.539	0,63	11.428	364.374.928	0,31
Uomini	12.717.892	19.928	177.922.488	1,12	17.483	316.890.447	0,55	6.549	266.698.195	0,25
Area geografica										
Nord	14.210.196	26.801	198.766.869	1,35	21.954	367.503.310	0,60	10.311	344.861.328	0,30
Centro	3.844.695	5.669	53.790.273	1,05	5.737	101.139.616	0,57	2.669	88.533.808	0,30
Sud e isole	9.360.551	13.162	130.967.703	1,00	14.495	237.989.294	0,61	4.997	197.678.056	0,25
Periodo di calendario (prima dose)										
27/12/2020-31/01/2021	1.235.239	9.915	17.226.156	5,76	5.349	27.700.032	1,93	10.871	158.477.165	0,69
01/02/2021-28/02/2021	1.501.683	5.407	20.991.716	2,58	8.055	52.604.582	1,53	3.262	116.343.993	0,28
01/03/2021-28/03/2021	3.439.673	11.606	48.083.885	2,41	15.653	154.751.917	1,01	2.326	151.458.776	0,15
29/03/2021-25/04/2021	5.829.271	10.535	81.544.043	1,29	9.266	212.204.245	0,44	1.154	141.998.765	0,08
26/04/2021-23/05/2021	7.840.158	6.027	109.721.984	0,55	3.277	199.335.537	0,16	299	55.880.894	0,05
24/05/2021-13/06/2021	7.569.418	2.142	105.957.063	0,20	586	60.035.908	0,10	65	6.913.599	0,09
Brand										
Cominarty	17.857.894	30.978	249.810.167	1,24	21.347	326.190.751	0,65	17.049	540.809.537	0,32
Spikevax	2.441.629	3.182	34.161.814	0,93	2.211	54.949.627	0,40	500	44.811.202	0,11
Vaxzevria	5.748.848	10.820	80.418.362	1,35	18.491	306.324.564	0,60	196	25.401.038	0,08
Janssen	1.083.364	473	15.163.881	0,31	-	-	-	232	20.041.813	0,12
Vaxzevria+Cominarty	241.285	156	3.376.858	0,46	115	16.345.921	0,07	0	9.147	0,00
Vaxzevria+Spikevax	42.422	23	593.764	0,39	22	2.821.358	0,08	0	455	0,00

(1) Vaccinati con una sola dose da oltre 14 giorni (esclusi soggetti vaccinati con Janssen) o vaccinati con due dosi da 14 giorni o meno

(2) Vaccinati con due dosi o vaccinati con vaccino Janssen da oltre 14 giorni

* numero diagnosi/tempo persona

Tabella 4. Incidenza di ricovero in persone vaccinate prima del 16 maggio 2021

		Dose 1 ≤ 14 giorni			Vaccinazione incompleta (1)			Vaccinazione completa (2)		
	Totale vaccinati	Ricoveri	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*	Ricoveri	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*	Ricoveri	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona*
Totale	17.989.377	6.891	251.581.513	0,27	3.721	403.765.573	0,09	1.045	324.227.937	0,03
Classe di età (anni)										
<40	1.638.021	115	22.891.109	0,05	47	46.813.520	0,01	32	49.844.252	0,01
40-59	3.982.477	619	55.673.477	0,11	233	103.090.380	0,02	104	84.753.017	0,01
60-79	8.524.867	2.416	119.269.577	0,20	937	167.856.528	0,06	142	61.561.059	0,02
≥80	3.844.012	3.741	53.747.350	0,70	2.504	86.005.146	0,29	767	128.069.609	0,06
Genere										
Donne	9.968.006	3.152	139.398.932	0,23	1.788	229.013.880	0,08	568	192.219.953	0,03
Uomini	8.021.371	3.739	112.182.539	0,33	1.933	174.751.528	0,11	477	132.007.967	0,04
Area geografica										
Nord	9.647.154	4.693	134.894.777	0,35	2.443	212.781.855	0,11	674	179.575.130	0,04
Centro	2.467.779	765	34.516.440	0,22	523	58.533.126	0,09	181	46.231.618	0,04
Sud e isole	5.874.444	1.433	82.170.297	0,17	755	132.450.593	0,06	190	98.421.189	0,02
Periodo di calendario (prima dose)										
27/12/2020-31/01/2021	1.235.109	733	17.224.606	0,43	338	27.405.376	0,12	363	124.904.092	0,03
01/02/2021-28/02/2021	1.501.623	783	20.990.953	0,37	615	50.562.738	0,12	249	75.815.021	0,03
01/03/2021-28/03/2021	3.439.566	2.235	48.082.544	0,46	1.469	130.001.758	0,11	329	79.792.112	0,04
29/03/2021-25/04/2021	5.829.192	2.369	81.543.079	0,29	1.165	150.980.659	0,08	99	41.374.912	0,02
26/04/2021-23/05/2021	5.983.887	771	83.740.332	0,09	134	44.815.043	0,03	5	2.341.800	0,02
Brand										
Cominarty	10.978.265	5.065	153.510.995	0,33	2.851	184.762.069	0,15	985	302.245.863	0,03
Spikevax	1.452.881	727	20.321.601	0,36	364	28.434.132	0,13	54	18.006.191	0,03
Vaxzevria	5.026.433	1.069	70.306.243	0,15	501	177.693.336	0,03	0	1.375.704	0,00
Janssen	248.223	28	3.473.902	0,08	-	-	-	6	2.600.179	0,02
Vaxzevria+Cominarty	241.174	2	3.375.304	0,01	5	10.989.210	<0,01			
Vaxzevria+Spikevax	42.401	0	593.470	0,00	0	1.886.827	0,00			

(1) Vaccinati con una sola dose da oltre 14 giorni (esclusi soggetti vaccinati con Janssen) o vaccinati con due dosi da 14 giorni o meno

(2) Vaccinati con due dosi o vaccinati con vaccino Janssen da oltre 14 giorni

*numero diagnosi/tempo persona

Tabella 5. Incidenza di ammissione in terapia intensiva in persone vaccinate prima del 16 maggio

		Dose 1 ≤ 14 giorni			Vaccinazione incompleta (1)			Vaccinazione completa (2)		
	Totale vaccinati	Ricoveri in TI	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,	Ricoveri in TI	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,	Ricoveri in TI	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,
Totale	17.989.759	763	251.586.192	0,03	278	403.770.679	0,01	50	324.232.496	<0,01
Classe di età (anni)										
<40	1.638.049	4	22.891.408	<0,01	1	46.813.764	<0,01	0	49.844.701	0,00
40-59	3.982.546	64	55.674.344	0,01	17	103.091.251	<0,01	7	84.754.367	<0,01
60-79	8.524.946	387	119.270.506	0,03	102	167.857.553	0,01	9	61.561.667	<0,01
≥80	3.844.218	308	53.749.934	0,06	158	86.008.112	0,02	34	128.071.761	<0,01
Genere										
Donne	9.968.219	257	139.401.609	0,02	115	229.016.762	0,01	25	192.222.896	<0,01
Uomini	8.021.540	506	112.184.541	0,05	163	174.753.752	0,01	25	132.009.583	<0,01
Area geografica										
Nord	9.647.441	522	134.898.285	0,04	186	212.785.516	0,01	19	179.579.127	<0,01
Centro	2.467.845	96	34.517.206	0,03	46	58.533.994	0,01	17	46.232.147	<0,01
Sud e isole	5.874.473	145	82.170.702	0,02	46	132.451.170	<0,01	14	98.421.222	<0,01
Periodo di calendario (prima dose)										
27/12/2020-31/01/2021	1.235.238	56	17.226.068	0,03	23	27.406.885	0,01	17	124.907.249	<0,01
01/02/2021-28/02/2021	1.501.683	96	20.991.688	0,05	54	50.563.812	0,01	9	75.815.653	<0,01
01/03/2021-28/03/2021	3.439.673	262	48.083.843	0,05	98	130.003.137	0,01	17	79.792.688	<0,01
29/03/2021-25/04/2021	5.829.271	245	81.544.026	0,03	85	150.981.723	0,01	7	41.375.106	<0,01
26/04/2021-23/05/2021	5.983.908	104	83.740.568	0,01	18	44.815.124	<0,01	0	2.341.800	0,00
Brand										
Cominarty	10.978.595	537	153.514.998	0,03	209	184.766.270	0,01	47	302.250.295	<0,01
Spikevax	1.452.912	58	20.322.004	0,03	19	28.434.637	0,01	3	18.006.318	<0,01
Vaxzevria	5.026.454	162	70.306.516	0,02	50	177.693.736	<0,01	0	1.375.704	0,00
Janssen	248.223	6	3.473.902	0,02				0	2.600.179	0,00
Vaxzevria+Cominarty	241.174	0	3.375.304	0,00	0	10.989.210	0,00			
Vaxzevria+Spikevax	42.401	0	593.470	0,00	0	1.886.827	0,00			

(1) Vaccinati con una sola dose da oltre 14 giorni (esclusi soggetti vaccinati con Janssen) o vaccinati con due dosi da 14 giorni o meno

(2) Vaccinati con due dosi o vaccinati con vaccino Janssen da oltre 14 giorni

*numero diagnosi/tempo persona

Tabella 6. Incidenza di decesso in persone vaccinate prima del 16 maggio 2021

		Dose 1 ≤ 14 giorni			Vaccinazione incompleta (1)			Vaccinazione completa (2)		
	Totale vaccinati	Decessi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,	Decessi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,	Decessi	Tempo persona (giorni)	Incidenza x 10.000 giorni persona,
Totale	17.989.773	2.046	251.586.353	0,08	1.188	403.770.813	0,03	321	324.232.603	0,01
Classe di età (anni)										
<40	1.638.049	1	22.891.408	<0,01	2	46.813.764	<0,01	1	49.844.701	<0,01
40-59	3.982.548	21	55.674.364	<0,01	18	103.091.262	<0,01	5	84.754.367	<0,01
60-79	8.524.949	424	119.270.532	0,04	174	167.857.559	0,01	28	61.561.667	<0,01
≥80	3.844.227	1.600	53.750.049	0,30	994	86.008.229	0,12	287	128.071.868	0,02
Genere										
Donne	9.968.227	922	139.401.710	0,07	561	229.016.847	0,02	154	192.222.958	0,01
Uomini	8.021.546	1.124	112.184.601	0,10	627	174.753.801	0,04	167	132.009.628	0,01
Area geografica										
Nord	9.647.454	1.358	134.898.443	0,10	755	212.785.650	0,04	211	179.579.234	0,01
Centro	2.467.845	228	34.517.206	0,07	154	58.533.994	0,03	55	46.232.147	0,01
Sud e isole	5.874.474	460	82.170.705	0,06	279	132.451.170	0,02	55	98.421.222	0,01
Periodo di calendario (prima dose)										
27/12/2020-31/01/2021	1.235.238	441	17.226.142	0,26	198	27.406.939	0,07	128	124.907.323	0,01
01/02/2021-28/02/2021	1.501.683	281	20.991.716	0,13	217	50.563.866	0,04	75	75.815.686	0,01
01/03/2021-28/03/2021	3.439.673	667	48.083.885	0,14	452	130.003.157	0,03	97	79.792.688	0,01
29/03/2021-25/04/2021	5.829.271	564	81.544.043	0,07	301	150.981.729	0,02	21	41.375.106	0,01
26/04/2021-23/05/2021	5.983.908	93	83.740.568	0,01	20	44.815.124	<0,01	0	2.341.800	0,00
Brand										
Cominarty	10.978.607	1.683	153.515.142	0,11	987	184.766.369	0,05	303	302.250.369	0,01
Spikevax	1.452.913	253	20.322.018	0,12	150	28.434.672	0,05	18	18.006.351	0,01
Vaxzevria	5.026.455	109	70.306.519	0,02	51	177.693.736	<0,01	0	1.375.704	0,00
Janssen	248.223	1	3.473.902	<0,01				0	2.600.179	0,00
Vaxzevria+Cominarty	241.174	0	3.375.304	0,00	0	10.989.210	0,00			
Vaxzevria+Spikevax	42.401	0	593.470	0,00	0	1.886.827	0,00			

(1) Vaccinati con una sola dose da oltre 14 giorni (esclusi soggetti vaccinati con Janssen) o vaccinati con due dosi da 14 giorni o meno

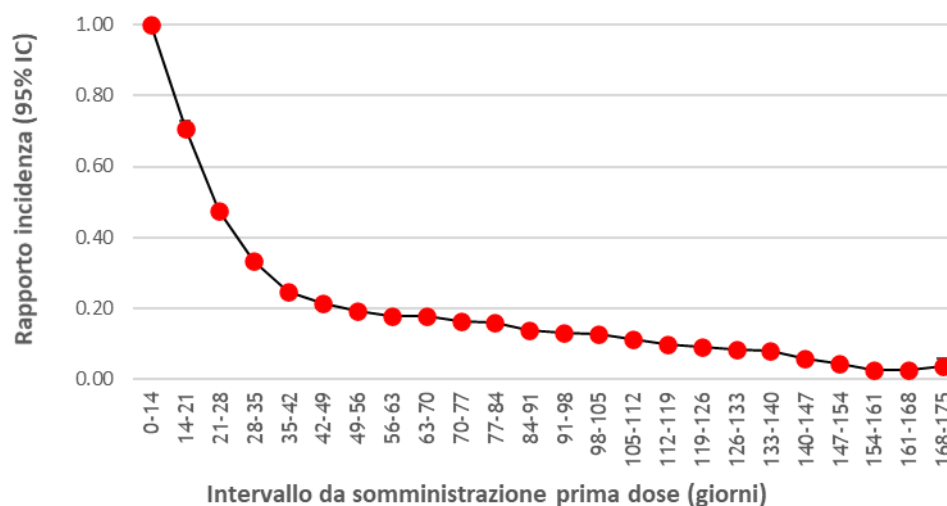
(2) Vaccinati con due dosi o vaccinati con vaccino Janssen da oltre 14 giorni

*numero diagnosi/tempo persona

Nelle **Figure 11-19** sono presentati i risultati delle analisi multivariate condotte utilizzando il modello binomiale negativo per stimare il rischio relativo “aggiustato” di diagnosi, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima e della seconda dose di vaccino, rispetto all’intervallo 0-14 giorni dopo la somministrazione della prima dose, assunto come periodo di riferimento. Nei modelli, sono state incluse le seguenti variabili: genere, classe di età, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione (operatori sanitari, personale scolastico, ospiti RSA, individui affetti da patologie e altre categorie prioritarie), *brand* (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria e Janssen), settimana di prima vaccinazione e incidenza settimanale nella popolazione regionale.

La **Figura 11** mostra le stime del rischio relativo di avere una diagnosi di COVID-19 nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. Si osserva che, dal periodo 14-21 giorni dopo la somministrazione della prima dose, c’è una progressiva riduzione del rapporto tra le incidenze che raggiunge il valore di 0,03 dopo 175 giorni.

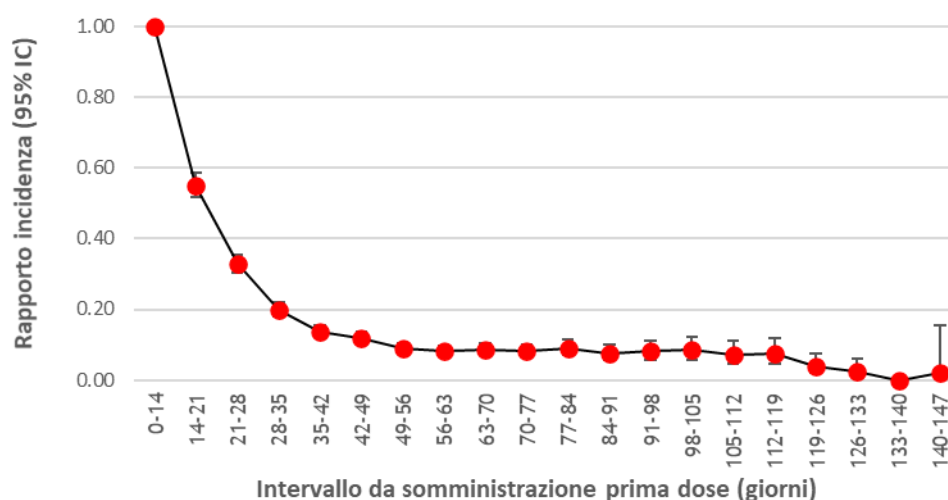
Figura 11. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose) (N=27.415.442)



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

La **Figura 12** mostra, in maniera analoga alla **Figura 11**, il rischio relativo di essere diagnosticati e poi ricoverati nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. L'andamento osservato mostra una progressiva riduzione dal periodo 14-21 giorni dopo la prima dose che raggiunge il valore di 0,02 a 147 giorni dalla prima somministrazione.

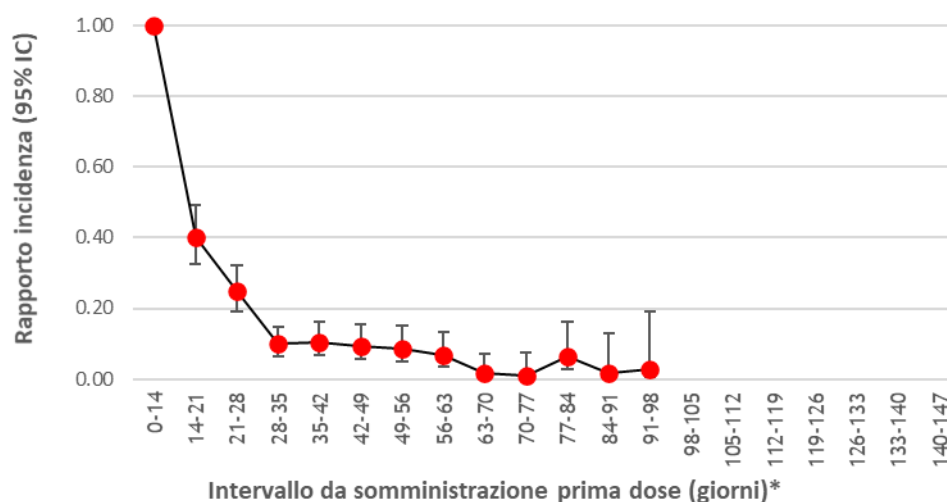
Figura 12. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi con successivo ricovero a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino (N=17.989.377)



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

La **Figura 13** mostra il rischio relativo di ammissione in terapia intensiva nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. Si rileva una rapida decrescita a partire dai 14 giorni dopo la vaccinazione con la prima dose che raggiunge il valore di 0,03 a 98 giorni dalla somministrazione.

Figura 13 Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi e ammissione in terapia intensiva a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino (N=17.989.759)

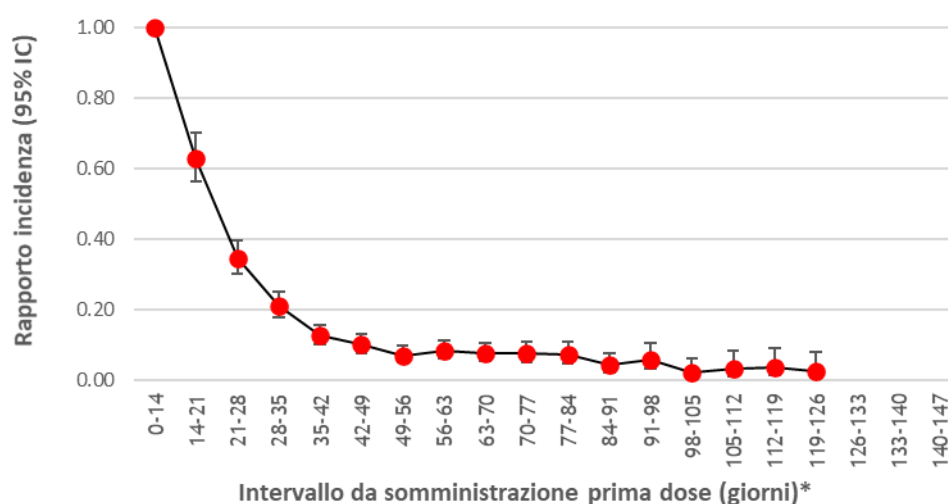


Nota- Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

** La riduzione del rischio tra 98 e 147 giorni dopo la somministrazione della prima dose non è stata stimata perché i dati non erano sufficientemente consolidati in riferimento a questo intervallo di tempo.*

La **Figura 14** mostra il rischio relativo di decesso nelle settimane successive alla somministrazione della prima dose. L'andamento osservato è sostanzialmente in linea con quelli delle **Figure 11-13** con un rapporto tra le incidenze che decresce a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della prima dose fino a raggiungere un valore di 0,03 dopo 126 giorni.

Figura 14. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi e successivo decesso a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino (N=19.989.773)

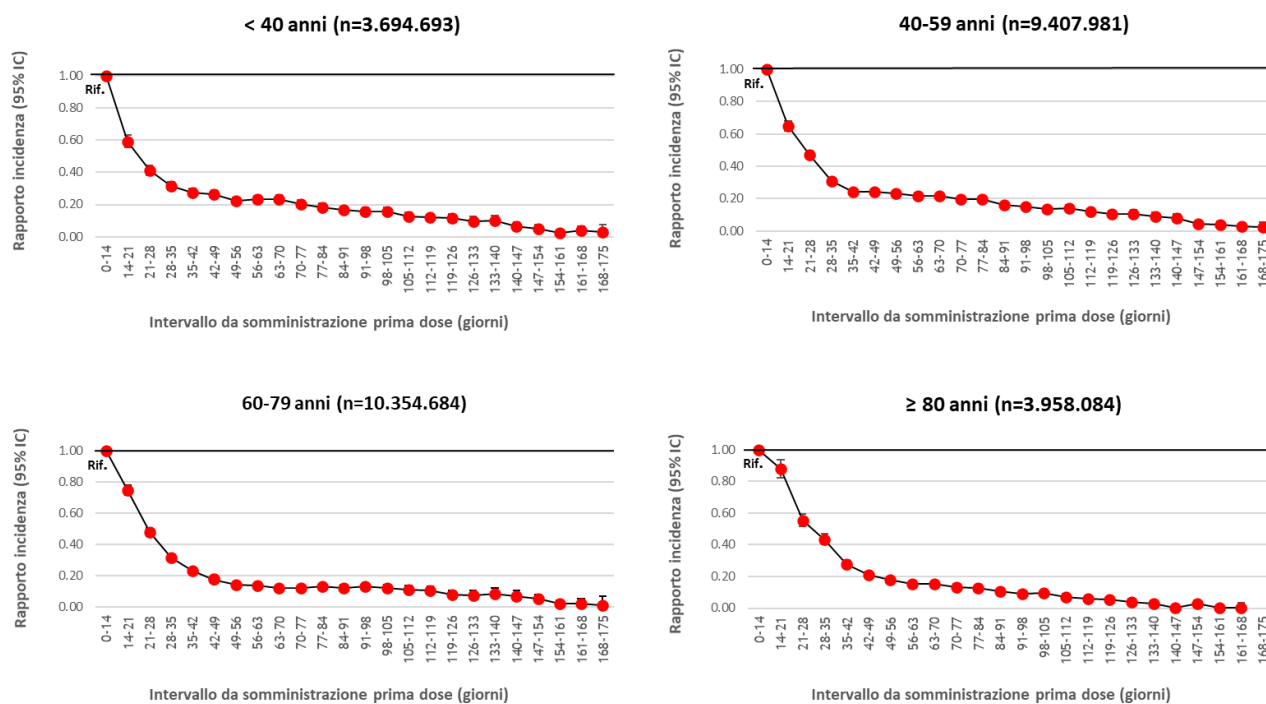


Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, classe di età, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

** La riduzione del rischio tra 126 e 147 giorni dopo la somministrazione della prima dose non è stata stimata perché i dati non erano sufficientemente consolidati in riferimento a questo intervallo di tempo.*

L'analisi stratificata per età evidenzia un andamento simile in tutte le classi di età con un rapporto di incidenza di diagnosi che raggiunge un valore $\leq 0,03$ a 175 giorni dalla somministrazione della prima dose in tutti i gruppi di età (**Figura 15**).

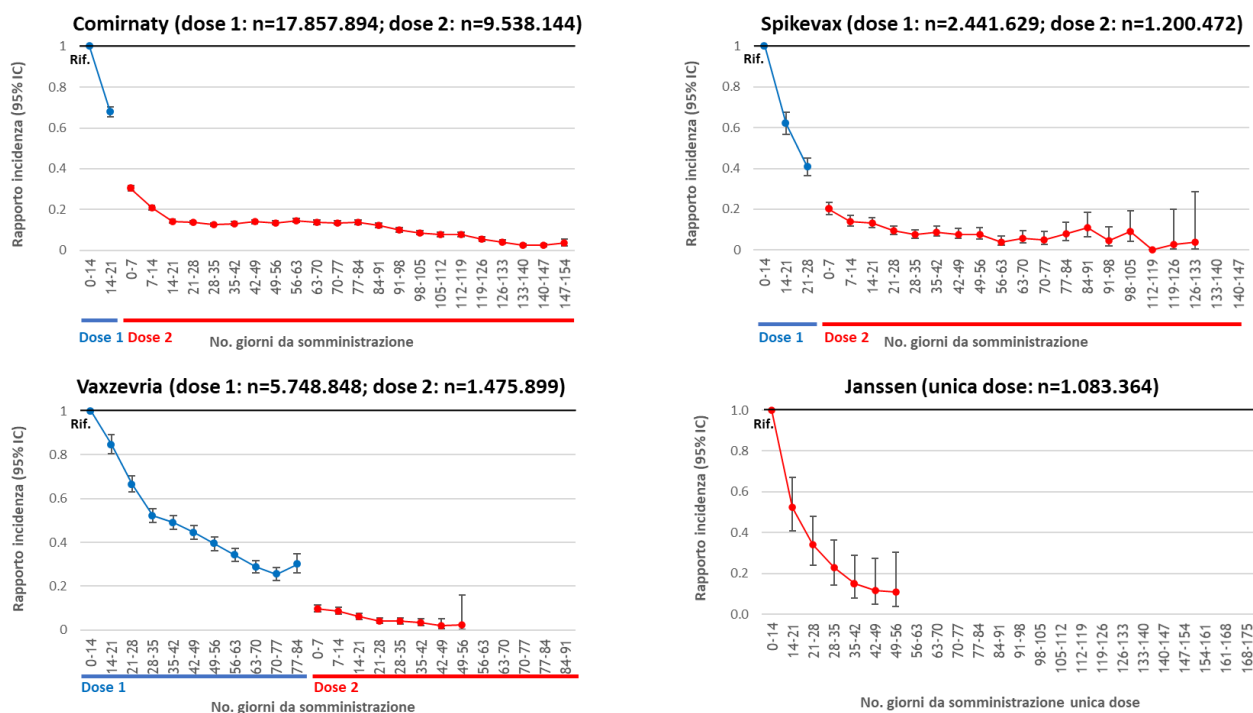
Figura 15. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per fascia di età



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

L'analisi per *brand* e dose evidenzia per tutti i vaccini una riduzione del rapporto di incidenza di diagnosi già a partire dalla seconda settimana dopo la prima o unica dose, per diminuire in misura più consistente dopo la somministrazione della seconda dose fino a raggiungere un livello di circa 0,05 alla fine del periodo di osservazione e senza mostrare perdita di efficacia nel tempo (**Figura 16**).

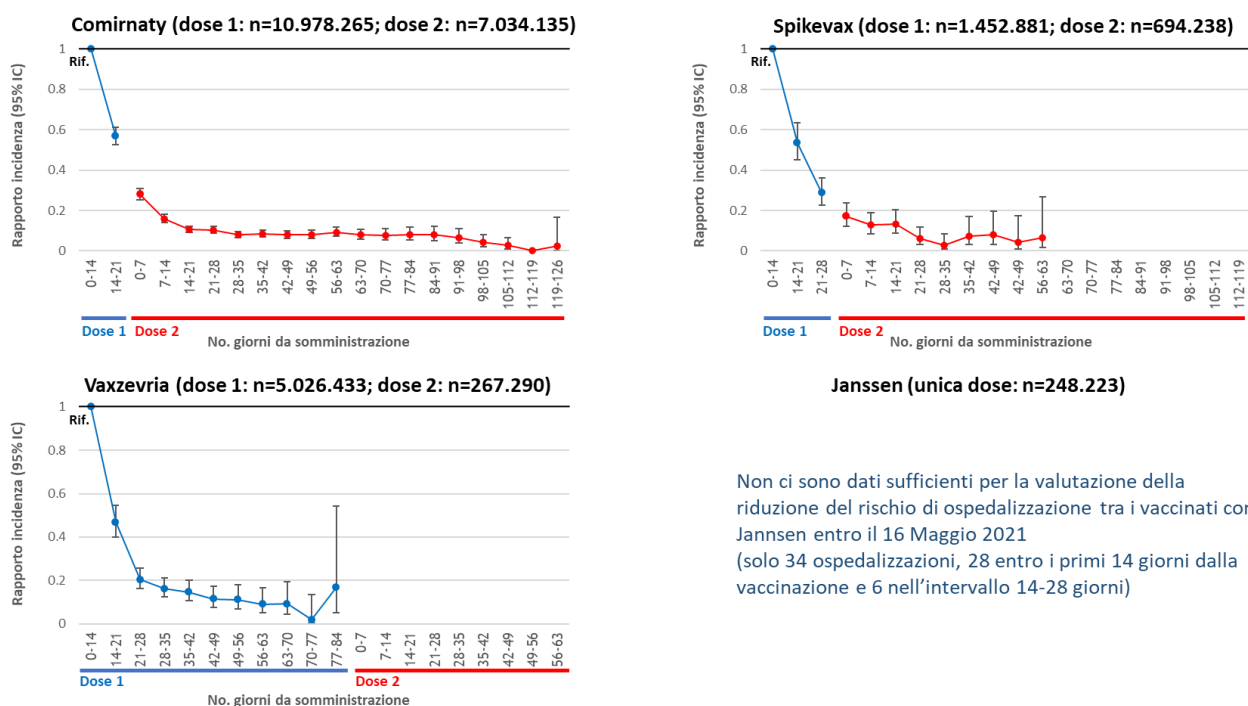
Figura 16. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze di diagnosi a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima e della seconda dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per *brand*



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità. La fine del periodo di osservazione riportata sull'asse delle ascisse tiene conto del numero massimo di giorni conteggiati dall'inizio della campagna vaccinale in base alla selezione della popolazione in studio (considerando la somma dei tempi da prima e seconda dose). Il troncamento anticipato per i vaccini Spikevax, Vaxzevria e Janssen dipende dal fatto che la loro autorizzazione e conseguente utilizzo sono avvenuti successivamente l'inizio della campagna vaccinale che è partita con il solo utilizzo del vaccino Comirnaty.

L'analisi del rapporto di incidenze di diagnosi e successivo ricovero in funzione delle settimane trascorse dalla somministrazione della prima e seconda dose mostra risultati simili a quelli presentati nella Figura 16 per Comirnaty e Spikevax (**Figura 17**). Per Vaxzevria, visto il ridotto tempo di osservazione disponibile dopo la somministrazione della seconda dose, è stato possibile calcolare i rischi relativi solo per le settimane successive alla prima dose, durante le quali è stato osservato un rapporto di incidenza inferiore a 0,20 a partire da 21 giorni dopo la somministrazione.

Figura 17. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze di diagnosi con successivo ricovero a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima e della seconda dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per *brand*

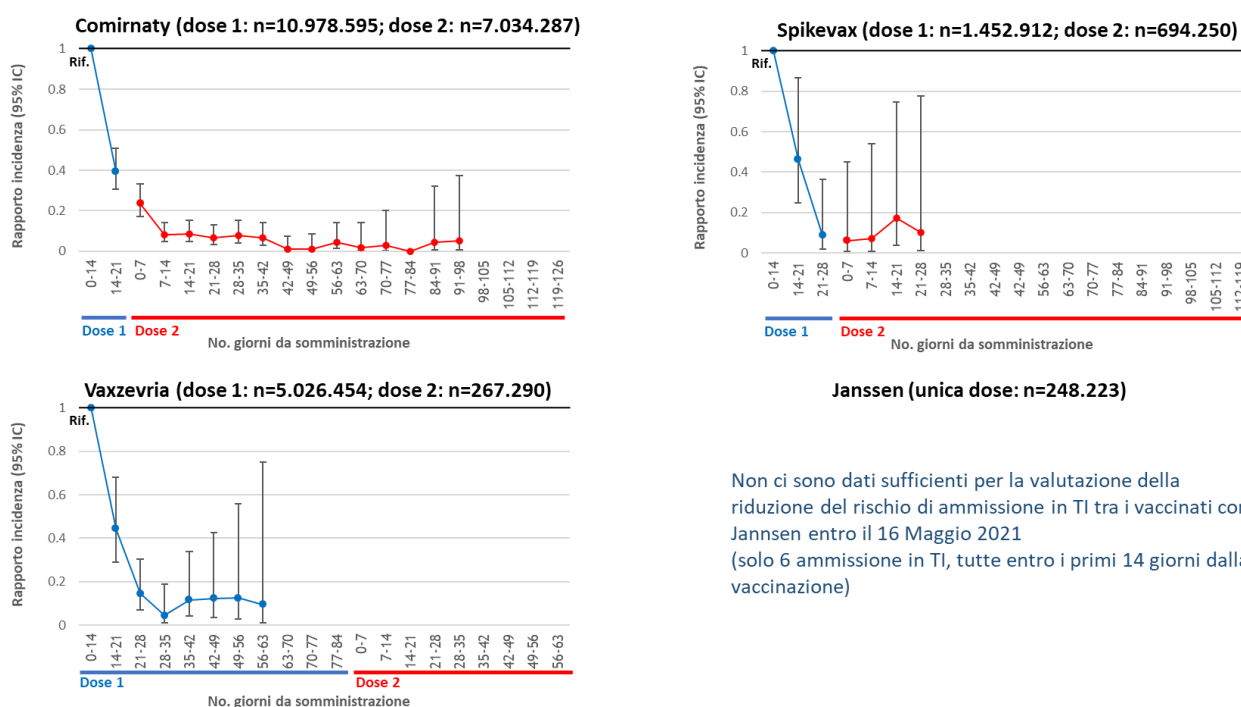


Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità.

La fine del periodo di osservazione riportata sull'asse delle ascisse tiene conto del numero massimo di giorni conteggiati dall'inizio della campagna vaccinale in base alla selezione della popolazione in studio (considerando la somma dei tempi da prima e seconda dose). Il troncamento anticipato per i vaccini Spikevax, Vaxzevria e Janssen dipende dal fatto che la loro autorizzazione e conseguente utilizzo sono avvenuti successivamente l'inizio della campagna vaccinale che è partita con il solo utilizzo del vaccino Comirnaty (oltre dal fatto che per alcune delle ultime settimane i dati non erano sufficientemente consolidati da consentire la stima).

L'analisi relativa al vaccino Comirnaty mostra una riduzione del rischio di ammissione in terapia intensiva dopo diagnosi superiore al 90% a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose (Figura 18). Anche per i vaccini Spikevax e Vaxzevria si osserva una tendenza alla riduzione del rischio, ma va sottolineata l'incertezza nelle stime dovuta alla bassa numerosità degli eventi in studio e al ridotto tempo di osservazione, che non ha inoltre consentito una stima della riduzione del rischio dopo la seconda dose di Vaxzevria o dopo la prima dose di Janssen.

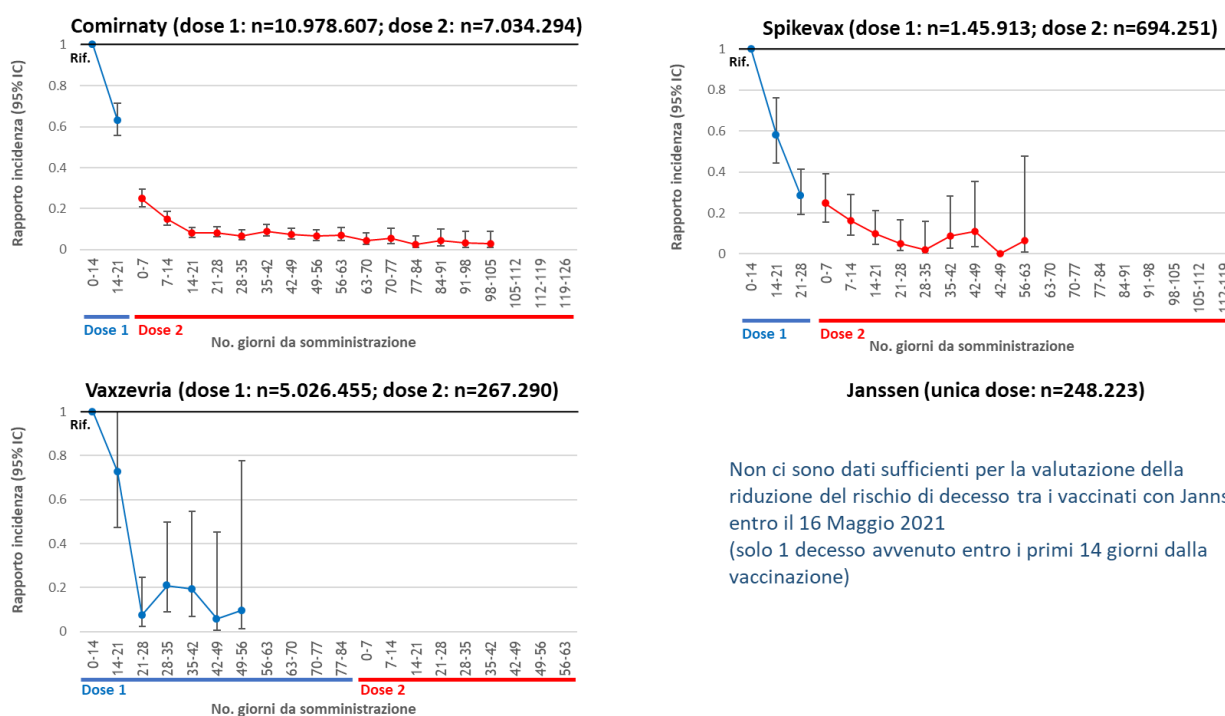
Figura 18. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze di diagnosi e ammissione in terapia intensiva a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima e della seconda dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per brand.



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità. La fine del periodo di osservazione riportata sull'asse delle ascisse tiene conto del numero massimo di giorni conteggiati dall'inizio della campagna vaccinale in base alla selezione della popolazione in studio (considerando la somma dei tempi da prima e seconda dose). Il troncamento anticipato per i vaccini Spikevax, Vaxzevria e Janssen dipende dal fatto che la loro autorizzazione e conseguente utilizzo sono avvenuti successivamente l'inizio della campagna vaccinale che è partita con il solo utilizzo del vaccino Comirnaty (oltre dal fatto che per alcune delle ultime settimane i dati non erano sufficientemente consolidati da consentire la stima).

Infine, l'analisi relativa ai vaccini Comirnaty e Spikevax mostra una riduzione del rischio di decesso dopo la diagnosi superiore al 90% a partire dai 14 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose (**Figura 19**). Per il vaccino Spikevax, così come per Vaxzevria, va comunque sottolineata l'incertezza nelle stime, specialmente nelle ultime settimane di osservazione, dovuta alla bassa numerosità degli eventi e al ridotto tempo di osservazione che, come nel caso delle ospedalizzazioni ordinarie e delle ammissioni in terapia intensiva, non ha consentito una stima della riduzione del rischio dopo la seconda dose di Vaxzevria o dopo la prima dose di Janssen.

Figura 19. Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze di diagnosi e successivo decesso a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima e della seconda dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); stratificazione per *brand*



Nota - Il modello tiene conto di: settimana di vaccinazione, incidenza settimanale nella popolazione regionale, genere, regione di diagnosi, categoria prioritaria per la vaccinazione e brand. L'aggiustamento per settimana di somministrazione tiene conto del fatto che verosimilmente, all'interno di ciascuna categoria, è stato seguito un ordine cronologico per la vaccinazione basato sul livello di esposizione (es: operatori sanitari che lavorano in terapia intensiva vaccinati prima di quelli impiegati in altri reparti). L'aggiustamento dell'incidenza settimanale nella popolazione regionale tiene conto del fatto che in tempi di calendario diversi il rischio di infezione varia in base al livello di circolazione del virus nella comunità. La fine del periodo di osservazione riportata sull'asse delle ascisse tiene conto del numero massimo di giorni conteggiati dall'inizio della campagna vaccinale in base alla selezione della popolazione in studio (considerando la somma dei tempi da prima e seconda dose). Il troncamento anticipato per i vaccini Spikevax, Vaxzevria e Janssen dipende dal fatto che la loro autorizzazione e conseguente utilizzo sono avvenuti successivamente l'inizio della campagna vaccinale che è partita con il solo utilizzo del vaccino Comirnaty (oltre dal fatto che per alcune delle ultime settimane i dati non erano sufficientemente consolidati da consentire la stima).

Referenze bibliografiche

1. Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute "Sorveglianza vaccini COVID-19". Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020 - 30.05.2021). <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/report-valutazione-impatto-vaccinazione-covid-19-5-giu-2021.pdf>
2. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, and others. 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;373:n1088
3. Fabiani M, Ramigni M, Gobetto V et al. Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021. *Euro Surveill*. 2021 Apr;26(17):2100420. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.17.2100420.
4. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1646-1657. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00677-2.
5. Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness after 1 and 2 dose of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers – a Danish cohort study. *medRxiv* 21252200 [Preprint]. 2021 Mar 09 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21252200>.
6. Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan A, Niesen MJM, et al. FDA- authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. *medRxiv* 21251623 [Preprint]. 2021 Feb 27 <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251623>.
7. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram M, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada. *medRxiv* 21257744 [Preprint]. 2021 May 28 <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.24.21257744>.
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>.
9. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, 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(10287):1819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
10. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):320-329. doi: 10.1056/NEJMoa2107058.
11. Goldshtein, I., Nevo, D., Steinberg, D., Rotem, R., Gorfine, M., Chodick, G., & Segal, Y. (2021). Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*, 326(8).
12. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Mateo Urdiales A, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021)

Ulteriori note per la corretta interpretazione dei risultati

Nell'interpretazione della tempistica degli eventi descritta nel rapporto occorre tener presente che gli intervalli temporali considerati non riflettono esattamente il tempo intercorso tra la vaccinazione e il momento dell'infezione. Questi intervalli, infatti, non tengono in considerazione il tempo di incubazione della malattia (mediana di 5 giorni; IQR: 3-7, in base a dati di letteratura), eventuali ritardi nell'accesso ai test diagnostici dopo la comparsa dei sintomi (mediana 2 giorni; IQR: 1-4 tra i casi sintomatici nel periodo gennaio-febbraio 2021) e il tempo necessario per effettuare la diagnosi (mediana 1 giorno; IQR: 0-1 tra i casi nel periodo gennaio-febbraio 2021).

Va sottolineato inoltre che, a causa della forte pressione sui dipartimenti di prevenzione, si possono registrare dei ritardi nella notifica e nell'aggiornamento tempestivo delle informazioni dei casi nella piattaforma della sorveglianza, così come possibili errori nella registrazione delle vaccinazioni trasmesse all'Anagrafe nazionale vaccini del Ministero della Salute, sottostimando, di conseguenza, i dati più recenti. Per questo motivo le analisi sono state limitate ad eventi osservati non oltre la metà di maggio.

Eventuali dati incongruenti al momento dell'estrazione dei dati sono stati esclusi dalle analisi del presente rapporto (es. date di vaccinazione precedenti l'inizio della campagna vaccinale, date di vaccinazione future rispetto alla data di estrazione dei dati, dosi differenti dalla prima o seconda, seconde dosi, in assenza della prima, ecc.). Inoltre, poiché i dati contenuti nel presente rapporto sono il risultato di un *record linkage* deterministico tra l'anagrafe nazionale vaccini e il database dei casi positivi al SARS-CoV-2, effettuato attraverso una chiave univoca, eventuali errori presenti nella chiave univoca possono non permettere il *linkage* tra alcuni record nei due dataset.

I dati contenuti nell'anagrafe vaccini e nella Sorveglianza integrata sono in continua fase di consolidamento e, come prevedibile in una situazione emergenziale, alcune informazioni possono essere incomplete. Pertanto, il numero di soggetti vaccinati e il numero dei casi COVID-19 relativi al periodo più recente, devono essere interpretati come provvisori.

Una lettura dei risultati di questo rapporto deve tenere conto che i diversi vaccini sono stati resi disponibili in tempi diversi e che quindi per gli ultimi la finestra temporale necessaria per osservare un eventuale evento può non essere ancora sufficientemente ampia.