

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI VACCINATI CON COMIRNATY® IN TOSCANA NEI PRIMI MESI DELLA CAMPAGNA VACCINALE E RISCHIO DI INSORGENZA DI EVENTI AVVERSI

Giulia Hyeraci, Claudia Bartolini, Anna Ginardi, Giuseppe Roberto, Rosa Gini – Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

Daniel Weibel – UMC Utrecht, NL

Miriam Sturkenboom – VAC4EU, Brussels, Belgio

Alejandro Arana, RTI Health Solutions, Barcellona, Spagna

Natasha Yefimenko – Teamit Institute, Barcellona, Spagna

DOMANDA

Quali sono le caratteristiche dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® in Toscana nei primi otto mesi di campagna vaccinale? Quali eventi avversi di interesse hanno avuto il più alto tasso d'incidenza? Quale incidenza hanno avuto questi eventi nei vaccinati e in una coorte comparabile di persone non vaccinate?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Non appena la sequenza genetica del virus Sars-Cov2 è stata pubblicata, scienziati e aziende farmaceutiche di tutto il mondo hanno investito le proprie risorse ed energie per sviluppare nel più breve tempo possibile vaccini efficaci e sicuri contro la malattia COVID-19. Sulla base di una rolling review dei dati presentati all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) dalle aziende produttrici e del parere favorevole degli Stati Membri UE, il 21 dicembre 2020, la Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il primo vaccino mRNA contro il COVID-19 prodotto da Pfizer e BioNTech: Comirnaty® (1). Il 22 dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'immissione in commercio in Italia del vaccino Comirnaty® per le persone di età pari o superiore a 16 anni (2). Dopo i primi mesi di campagna vaccinale, l'EMA, il 28 maggio 2021, ha raccomandato di estendere l'utilizzo del vaccino Comirnaty® ai bambini di età compresa tra 12 e 15 anni, e successivamente, il 25 novembre 2021, anche ai bambini nella fascia d'età 5-11 anni (3,4). Il vaccino Comirnaty® è stato sviluppato sfruttando la tecnologia a RNA messaggero. In particolare, attraverso il vaccino, viene inoculata la sequenza genetica che codifica per la proteina spike di Sars-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Riconosciute come estranee dal sistema immunitario, le proteine spike stimolano la produzione di anticorpi specifici ed attivano le cellule T preparandole a rispondere a future esposizione al Sars-CoV-2.

Il parere positivo dell'EMA alla commercializzazione del vaccino Comirnaty® è derivato dai dati raccolti nell'ambito di un trial clinico internazionale pubblicato il 10 dicembre 2020 sul New England Journal of Medicine (5). L'obiettivo principale dello studio è stato valutare sicurezza ed efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica COVID-19 confermata in laboratorio. I risultati dello studio hanno dimostrato che il vaccino Comirnaty® è stato capace di prevenire con un'efficacia del 95% il numero di casi sintomatici di COVID-19 confermati in laboratorio, nei soggetti dai 16 anni di età in su, durante il periodo di circolazione del ceppo virale originario di Wuhan.

Nell'ambito della continua valutazione del profilo beneficio/rischio dei vaccini appena autorizzati, l'EMA impone un'intensa attività di valutazione della loro efficacia e sicurezza. In tale contesto, gli studi sulla sicurezza post-autorizzativi (Post-Authorization Safety Study - PASS) sono uno strumento estremamente prezioso per generare evidenze su rischi e benefici a lungo termine di un medicinale usato su larga scala nella pratica clinica reale. A tal riguardo, l'EMA ha chiesto alle due aziende produttrici del vaccino, Pfizer e BioNTech, l'esecuzione di uno studio post-autorizzativo (PASS). Le aziende produttrici hanno affidato lo studio post-autorizzativo all'associazione internazionale di istituti di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU)(6), di cui ARS Toscana è membro, e ha coinvolto diversi partner europei. Lo studio è aderente ai principi della rete europea ENCePP, che comprendono standard metodologici, di trasparenza e indipendenza scientifica (7,8). Il protocollo è stato pubblicato nel registro EU PAS prima dell'estrazione dei dati (EUPAS41623)(9). ARS Toscana ha fornito il proprio contributo sia in termini di competenze metodologiche per lo sviluppo del protocollo di studio che di estrazione e analisi delle informazioni contenute nel database a disposizione di ARS, che in termini di interpretazione dei risultati. Il protocollo prevede la valutazione dell'occorrenza nella popolazione real-world vaccinata con Comirnaty® di selezionati eventi avversi. In particolare, la lista di eventi avversi indagati¹ è stata selezionata nel 2020 nell'ambito del progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACcines) della Brighton Collaboration (10). Sebbene lo studio abbia coinvolto 8 fonti di dato europee, in questa scheda riportiamo soltanto i risultati principali relativi alla Toscana. Tali risultati, insieme a quelli provenienti dagli altri partner europei, sono riportati in esteso nel primo rapporto intermedio dello studio che è stato presentato e discusso al Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA durante la seduta del 4-7 aprile 2022 (11). I rapporti successivi saranno sottoposti al vaglio del PRAC ogni sei mesi, fino al rapporto finale che verrà presentato nel settembre del 2024.

¹ Gli eventi avversi di interesse sono eventi proposti per essere monitorati con alta priorità perché, sulla base di esperienze con vaccini simili a quelli in questione (e.g. stessi adiuvanti, simile immunogenicità), rappresentano in rischio potenziale che merita una tempestiva azione regolatoria; questi potrebbero cambiare il profilo rischio-beneficio del vaccino e richiedere una pronta comunicazione al pubblico da parte delle autorità regolatorie o di sanità pubblica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere ai quesiti di ricerca è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo utilizzando la banca dati amministrativa di ARS Toscana in cui sono registrate le informazioni anonimizzate relative alle prestazioni sanitarie erogate a carico del Sistema Sanitario Nazionale a favore di ciascun soggetto assistito da un medico di medicina generale in Toscana. In particolare, ai fini della realizzazione di questo studio, l'anagrafe regionale degli assistibili è stata agganciata all'anagrafe vaccinale, all'archivio delle schede di dimissione ospedaliera e del pronto soccorso, al registro delle esenzioni dal ticket, agli archivi dell'assistenza farmaceutica diretta e territoriale e al registro delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. E' stata selezionata la coorte dei soggetti vaccinati con almeno una dose di vaccino Comirnaty® nel periodo compreso tra l'1 dicembre 2020 e il 31 agosto 2021. I criteri di inclusione nella coorte prevedevano la disponibilità di almeno 12 mesi di registrazione nella banca dati di ARS e nessuna precedente esposizione ad un vaccino COVID-19 al momento della data indice. I soggetti inclusi nella coorte sono stati censurati qualora avessero ricevuto un vaccino diverso da Comirnaty® durante il follow-up.

In **Tabella 1** è riportato il numero di soggetti vaccinati in Toscana con Comirnaty® nel periodo dicembre 2020-agosto 2021 e l'intervallo temporale intercorso tra le somministrazioni. I soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Comirnaty® in Toscana nel periodo di studio sono stati 1.732.610 di cui 1.636.308 (94,5%) e 6.394 (0,4%) hanno ricevuto rispettivamente la seconda e terza dose. Il numero di giorni mediano tra prima e seconda dose, e tra seconda e terza dose è stato rispettivamente di 42 (Q1, Q3=21,42) e 152 giorni (Q1, Q3=132,222). Come riportato in **Tabella 2**, tra coloro che hanno ricevuto la prima dose, le donne sono risultate numericamente superiori rispetto agli uomini (53% vs 47%) e l'età media è risultata 53,9 anni. La percentuale di soggetti che aveva ricevuto una precedente vaccinazione antiinfluenzale è risultata circa il 37%.

Tabella 1**Numero di soggetti vaccinati in Toscana con il vaccino Comirnaty® e intervallo tra le somministrazioni**

	ARS Toscana
Soggetti vaccinati con prima dose	1.732.610
Seconda dose ricevuta entro 6 settimane	1.624.702 (93,8)
Seconda dose ricevuta oltre il termine raccomandato, n (%)	11.606 (0,7)
Intervallo tra prima e seconda dose (giorni)	
Mediana (Q1, Q3)	42 (21, 42)
Minimo, Massimo	15. 275
< 2 settimane, n (%)	0
2-4 settimane, n (%)	637.399 (39,0)
5-6 settimane, n (%)	987.303 (60,3)
7-8 settimane, n (%)	6582 (0,4)
9-12 settimane, n (%)	2453 (0,2)
13-18 settimane, n (%)	1164 (<0,1)
>18 settimane, n (%)	1407 (<0,1)
Soggetti che hanno ricevuto la terza dose	6394 (0,4)
Intervallo tra seconda e terza dose (giorni)	
Mediana (Q1, Q3)	152 (132, 222)

Tabella 2**Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Comirnaty® in Toscana**

	ARS Toscana
	Prima dose
Soggetti vaccinati, n	1.732.610
Media (SD)	53,9 (21,5)
Mediana (Q1, Q3)	54 (38, 70)
0-5	4 (<0,1)
6-11	17 (<0,1)
12-17	84.885 (4,9)
18-29	199.713 (11,5)
30-39	171.747 (9,9)
40-49	256.068 (14,8)
50-59	345.420 (19,9)
60-69	225.043 (13,0)
70-79	156.934 (9,1)
80+	292.779 (16,9)
Donne, n	918.531 (53,0)
Precedente infezione da COVID-19, n (%)	92.348 (5,3)
Precedente vaccinazione antiinfluenzale, n (%)	645.390 (37,2)

Per la valutazione della sicurezza del vaccino Comirnaty® è stata selezionata come comparazione una coorte di soggetti che non avevano ricevuto nessuna dose di vaccino anti COVID-19 durante il periodo di studio. Ogni soggetto della coorte dei vaccinati è stato appaiato a un soggetto della coorte dei non vaccinati, e questi ultimi sono stati appaiati più volte, se necessario. I criteri di appaiamento delle due coorti sono stati età, sesso, regione geografica, precedente infezione da COVID-19 e precedente vaccinazione antinfluenzale alla data indice. Come data indice per i soggetti non esposti al vaccino è stata scelta la data indice del soggetto vaccinato a lui appaiato. Dei 1.732.610 soggetti vaccinati con almeno una dose di Comirnaty®, 1.732.147 (99,9%) sono stati appaiati a soggetti non vaccinati. I soggetti non vaccinati entrati nello studio sono stati 1.137.691, e in media ogni soggetto non vaccinato è stato appaiato 1,5 volte. Quando un soggetto appaiato si vaccinava, sia lui che il suo vaccinato appaiato venivano censurati: tra i soggetti non vaccinati appaiati, 864.639 sono poi stati censurati perché si sono vaccinati. Il tempo mediano di follow-up delle due coorti è stato di 30 giorni (range interquartile: 11-76).

Grazie ai criteri di appaiamento, le caratteristiche demografiche e cliniche basali erano bilanciate e paragonabili tra le due coorti di studio.

Sono stati calcolati i tassi d'incidenza (IR) di 35 eventi avversi d'interesse nei soggetti vaccinati e nei non vaccinati. Il tasso d'incidenza è stato calcolato come il numero di soggetti con una nuova diagnosi dell'evento d'interesse nella relativa finestra di rischio, dopo aver ricevuto almeno una dose di vaccino, diviso per il numero di anni-persona accumulato nella stessa finestra di rischio. Le finestre di rischio erano state specificate nel protocollo, prima dell'estrazione dei dati, sulla base delle caratteristiche dell'evento. In questo documento sono riportate le 7 reazioni avverse con i più alti tassi registrati nella coorte dei soggetti vaccinati e i corrispondenti tassi d'incidenza nella coorte degli individui appaiati non esposti al vaccino. In **Tabella 3** si osserva che i tassi di incidenza risultano comparabili tra le due coorti e più bassi nei soggetti vaccinati.

Tabella 3

Reazioni avverse con i più alti tassi d'incidenza nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Comirnaty® e corrispettivi tassi d'incidenza nei soggetti non vaccinati

	Vaccinati				Non vaccinati			
	N. eventi	N. anni-persona	IR per 10,000 anni-persona	95% CI	N. eventi	N. anni-persona	IR per 10,000 anni-persona	95% CI
Malattia COVID-19*	6950	214,244.6	324.4	(316.8; 332.1)	13763	210,315.4	654.4	(640.1; 669.0)
Morte*	3835	228,668.8	167.7	(162.4; 173.1)	9698	226,168.8	428.8	(414.5; 443.6)
Danno cardiovascolare acuto*	2742	222,298.8	123.3	(118.8; 128.1)	3158	220,234.6	143.4	(135.8; 151.4)
Aritmia*	2571	222,849.7	115.4	(111.0; 119.9)	2944	220,733.4	133.4	(126.0; 141.2)
Insufficienza cardiaca*	1831	224,622.9	81.5	(77.8; 85.3)	2234	222,485.4	100.4	(94.0; 107.3)
Malattia coronarica*	1448	225,217.1	64.3	(61.0; 67.7)	1611	222,882.7	72.3	(67.0; 77.9)
Disturbi della coagulazione**	517	97,258.9	53.2	(48.7; 57.9)	663	97,076.2	68.3	(61.4; 75.9)

*Finestra di rischio considerata: qualunque momento a partire dalla data indice.

** Finestra di rischio considerata: 42 giorni a partire dalla data indice.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

I dati a disposizione di ARS hanno permesso di identificare la coorte dei soggetti vaccinati con il vaccino Comirnaty® entro l'agosto 2021 e le loro caratteristiche sia demografiche che cliniche. Il vaccino in prima dose è stato somministrato più frequentemente nelle donne che negli uomini. La maggior parte dei soggetti che ha ricevuto almeno una dose di Comirnaty® aveva età compresa tra 50 e 59 anni. Come atteso dall'epidemiologia delle malattie cardiovascolari e dalle caratteristiche demografiche delle coorti di studio, le reazioni avverse per le quali sono stati registrati i tassi d'incidenza più alti nei soggetti vaccinati sono risultate per lo più appartenenti ai disturbi del sistema cardiovascolare: danno cardiovascolare acuto, aritmia, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, disturbi della coagulazione. Gli stessi tassi d'incidenza sono tuttavia risultati comparabili e più bassi rispetto a quelli osservati nei soggetti non esposti al vaccino.

Riferimenti bibliografici

1. EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

2. Autorizzato il vaccino BioNTech/Pfizer [Internet]. [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/autorizzato-il-vaccino-biontech-pfizer>
3. EMA. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
4. EMA. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 31 dicembre 2020;383(27):2603–15.
6. EU PAS Register, studio EUPAS41623 . [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=46939>
7. bc-coordinator. Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) [Internet]. Brighton Collaboration. 2019 [citato 13 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://brightoncollaboration.us/speac/>