
MONITORAGGIO TEMPESTIVO DEI VACCINI COVID-19

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Giulia Hyeraci, Claudia Bartolini, Olga Paoletti, Giorgio Limoncella, Davide Messina. ARS Toscana

DOMANDA

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il piano europeo per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini COVID richiede che l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) monitori i potenziali effetti collaterali riportati spontaneamente da individui e professionisti sanitari e registrati nel database europeo EudraVigilance [1]. Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'EMA e le autorità regolatorie competenti (in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA) eseguono un continuo monitoraggio di EudraVigilance per identificare possibili problemi di sicurezza che meritano un approfondimento, per esempio pattern insoliti di eventi che vengono riportati nei vaccinati. Questi 'possibili problemi' sono chiamati 'segnali di sicurezza'. La descrizione del processo regolatorio di monitoraggio dei vaccini COVID 19 è disponibile online [2].

All'inizio della campagna vaccinale contro il coronavirus, nell'ottobre 2020, l'EMA ha lanciato un bando pubblico per complementare il sistema di sorveglianza appena descritto. Il bando è stato vinto da un progetto denominato Early Covid Vaccine Monitoring (ECVM). Il progetto si basava sui risultati di ACCESS, un progetto finanziato dall'EMA nel periodo precedente [3,4,5]. ECVM aveva l'incarico di monitorare la lista di eventi avversi di interesse creati dal progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACCines) della Brighton Collaboration e altri eventi potenzialmente associati all'esposizione al vaccino che erano stati individuati da ACCESS o che fossero emersi durante la campagna vaccinale. L'obiettivo del monitoraggio non era stabilire nessi causali, bensì fornire bimestralmente, quasi in tempo reale, stime quantitative di popolazioni di esposti e di incidenza di eventi, calcolate su quattro basi di dati europee, per complementare il sistema di segnalazione spontanea appena descritto. Le quattro basi di dati erano trattate localmente, ciascuna da un diverso istituto di ricerca, ed erano: ARS, (IT-ARS) dall'Italia, trattata da ARS Toscana; Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (ES-BIFAP), dalla Spagna, trattata dall'Agenzia regolatoria spagnola;

PHARMO Database Network (NL-PHARMO), dai Paesi Bassi, trattata dal PHARMO Institute; e il Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum, dal Regno Unito, trattato dall'Università di Utrecht.

Come ACCESS, anche il progetto ECVN era stato presentato all'EMA dall'associazione di istituzioni di ricerca VAccine monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU) [6]. VAC4EU è nata come prodotto del progetto ADVANCE, che era stato finanziato a seguito della pandemia di influenza suina del 2009 per dotare l'Europa di strumenti per monitorare la sicurezza dei vaccini in future pandemie [7,8,9]. ARS Toscana ha partecipato ad ADVANCE ed è parte di VAC4EU fin dalla sua fondazione.

VAC4EU, a sua volta è partner di una rete guidata dall'Università di Utrecht (EU PE&PV Research Network), titolare di una convenzione generale con EMA – solamente i network titolari di queste convenzioni possono partecipare ai bandi pubblici dell'EMA.

ARS Toscana ha contribuito allo studio ECVN su diversi fronti: usando le proprie competenze metodologiche per lo sviluppo del protocollo di studio; eseguendo estrazione e analisi delle informazioni contenute nel database a propria disposizione e interpretando i risultati. Inoltre, ha eseguito la programmazione dello script che ha prodotto i risultati in tutte e quattro le basi di dati (<https://ars-toscana.github.io/ECVN/en/>), secondo il modello distribuito di conduzione degli studi multidatabase [10,11]. Lo studio è aderente al Codice di Condotta ENCePP [12]. Questa infrastruttura etica e tecnica assicura che il progetto sia stato condotto con standard alti di trasparenza e indipendenza scientifica.

Prima dell'estrazione dati, il protocollo dello studio è stato caricato sul registro online EU PAS Register, nella scheda EUPAS 40404 [13]. Il rapporto finale dello studio è disponibile sullo stesso registro, e sulla piattaforma Zenodo [14]. Un manoscritto tratto dal rapporto è disponibile sul sito di pre pubblicazione medRxiv [15].

I rapporti generati da ECVN sono stati presentati estesamente al PRAC dell'EMA durante le sessioni del 29 novembre – 2 dicembre 2021.

In questa scheda descriviamo quali analisi sono state eseguite periodicamente da ECVN durante il suo svolgimento (gennaio-ottobre 2021), e descriviamo l'analisi presentata nel rapporto finale, disponibile pubblicamente [14], soffermandoci, a titolo illustrativo, sul capitolo del rapporto relativo a uno specifico evento (eritema multiforme).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato previsto il monitoraggio dei seguenti 29 eventi avversi di interesse:

- Aritmia (Arrhythmia)
- Insufficienza cardiaca (Heart failure)
- Sindrome coronarica acuta (Acute coronary artery disease)
- Miocardite o pericardite (Myo/pericarditis)

- Cardiomiopatia da stress (Stress Cardiomyopathy)
- Ictus emorragico (Hemorrhagic stroke)
- Ictus ischemico (Ischemic Stroke)
- Microangiopatia (Microangiopathy)
- Microangiopatia trombotica (Thrombotic microangiopathy)
- Trombocitopenia (Thrombocytopenia)
- Mielite trasversa (Transverse myelitis)
- Tromboembolismo venoso (Venous thromboembolism)
- Coagulazione Intravascolare Disseminata (Disseminated Intravascular Coagulation)
- Encefalomielite acuta disseminata (Acute disseminated encephalomyelitis)
- Meningoencefalite (Meningo-encephalitis)
- Insufficienza renale acuta (Acute kidney injury)
- Insufficienza epatica acuta (Acute liver injury)
- Anafilassi (Anaphylaxis)
- Anosmia (Anosmia)
- Insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (Acute respiratory distress)
- Lesioni tipo Chilblain (Chilblain like lesions)
- Paralisi di Bell (Bell's Palsy)
- Eritema multiforme (Erythema multiforme)
- Vasculite cutanea di un singolo organo (Single Organ Cutaneous Vasculitis)
- Sindrome di Guillain Barré (Guillain Barré Syndrome)
- Crisi convulsive generalizzate (Generalized convulsions)
- Sindrome Infiammatoria Multisistemica (Multi-Inflammatory syndrome)
- Narcolessia (Narcolepsy)
- Morte per qualsiasi causa (Death any cause)

Il monitoraggio della morte improvvisa e del diabete di tipo 1 erano stati previsti ma si sono rivelati impossibili nelle fonti di dato incluse nello studio. Durante lo svolgimento della campagna vaccinale, alcuni eventi avversi più dettagliati sono stati aggiunti alla lista, in quanto si sono rivelati necessari per approfondire dei sospetti:

- Sindrome trombotica trombocitopenica (Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome)
- Miocardite (Myocarditis)
- Pericardite (Pericarditis)

Accanto agli eventi avversi, è stata monitorata anche l'incidenza del COVID-19 e dei suoi diversi livelli di gravità.

Tra gennaio e ottobre 2021 il monitoraggio ha seguito le indicazioni del progetto ADVANCE [8,9]: l'incidenza degli eventi è stata calcolata sia per settimana di calendario che per settimana dopo la vaccinazione, retrospettivamente a partire dal gennaio 2020 (per avere a disposizione un lungo periodo di tempo di persone non vaccinate) e cumulando poi il tempo delle persone vaccinate e non, man mano che la campagna proseguiva. Le coorti di non vaccinati e di vaccinati (queste ultime divise per dose e per marca di vaccino) erano stratificate per età e per fattori di rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. I dati venivano caricati ogni due mesi su un cruscotto a disposizione del PRAC.

Tabella 1
Soggetti inclusi nello studio da tutte le sorgenti di dato. Le variabili sono calcolate al 1 gennaio 2020. Il tempo-persona indicato nella tabella è calcolato al momento del rapporto finale

Variable	Values	ARS Toscana	Spagna: BIFAP (solo dati di assistenza primaria)	Spagna BIFAP (inclusi i dati ospedaliери)	Paesi Bassi: PHARMO	Regno Unito: CPRD					
Popolazione in studio	N	3.489.623	5.816.555	3.034.926	2.312.454	14.101.526					
Anni di follow up	Anni-persona	5.103.641	9.336.755	2.422.922	3.117.555	17.825.614					
Età in anni	Min	0	0	0	0	0					
	P25	29	27	30	23	23					
	P50	49	46	49	44	40					
	Media	47	45	47	43	41					
	P75	66	63	65	61	58					
	Massimo	119	113	113	120	120					
		0-4	113.669	3,3%	220.670	3,8%	97.779	3,2%	98.505	4,3%	698.613
	5-11	211.885	6,1%	385.632	6,6%	174.324	5,7%	169.465	7,3%	1.137.333	8,1%
	12-17	185.910	5,3%	335.254	5,8%	154.293	5,1%	159.050	6,9%	914.983	6,5%
	18-24	212.915	6,1%	365.851	6,3%	174.301	5,7%	193.115	8,4%	1.124.457	8%
	25-29	155.684	4,5%	278.046	4,8%	133.298	4,4%	136.145	5,9%	958.862	6,8%
Età in categorie	30-39	359.062	10,3%	711.513	12,2%	346.769	11,4%	270.731	11,7%	2.075.853	14,7%
	40-49	521.342	14,9%	939.792	16,2%	473.541	15,6%	295.905	12,8%	1.940.625	13,8%
	50-59	562.496	16,1%	880.812	15,1%	482.679	15,9%	349.615	15,1%	1.965.633	13,9%
	60-69	448.863	12,9%	702.145	12,1%	412.271	13,6%	302.116	13,1%	1.446.722	10,3%
	70-79	401.694	11,5%	531.479	9,1%	312.825	10,3%	226.903	9,8%	1.129.563	8%
	80+	316.103	9,1%	465.361	8%	272.846	9%	110.904	4,8%	708.882	5%

Tabella 1 (segue)

Variable	Values	ARS Toscana	Spagna: BIFAP (solo dati di assisten- za primaria)	Spagna BIFAP (inclusi i dati ospe- dali)	Paesi Bassi: PHARMO	Regno Unito: CPRD
Malattie cardiovascolari	969.895	27,8%	1.107.931	582.132	452.131	2.263.129
Cancro	84.142	2,4%	67.793	55.848	51.417	165.691
Malattie croniche polmonari	195.898	5,6%	248.979	153.744	144.273	931.935
HIV	8.728	0,3%	702	407	2.519	3.923
Popolazione con fattori di rischio di COVID grave	Insufficienza renale cronica	17.536	0,5%	16.539	8.804	13.093
	Diabete	193.969	5,6%	323.509	173.341	110.086
	Obesità	5.391	0,2%	47.823	31.973	3.703
	Sickle cell disease	3.560	0,1%	2.882	2.084	827
	Use di immunosoppressori	207.855	6%	70.646	45.631	68.202
Almeno uno tra i fattori precedenti		1.200.345	34,4%	1.392.185	762.800	3.111.051
				23,9%	25,1%	22,1%
					26,2%	

Tabella 2

Soggetti con almeno una dose di vaccino al momento del rapporto finale, dalla sola sorgente di dato ARS. Le variabili sono calcolate al momento della vaccinazione

Variabile	Valori	Pfizer	Moderna	AstraZen-eca	J&J				
Persone con la 1ª dose follow-up prima della seconda dose (anni)	N	1.320.326	69,6%	184.013	9,7%	332.872	17,6%	58.513	3,1%
	Anni-persona	87.593	50,5%	13.726	7,9%	66.133	38,1%	6.140	3,5%
Month 1st vaccination		Dicembre 2020	Gennaio 2021	Febbraio 2021	Marzo 2021				
2020 Dicembre	N	1.583	0,1%	0	0%	0	0%	0	0%
2021 Gennaio	N	62.665	4,7%	2.984	1,6%	0	0%	0	0%
2021 Febbraio	N	68.773	5,2%	5.938	3,2%	48.174	14,5%	0	0%
2021 Marzo	N	117.022	8,9%	28.654	15,6%	89.203	26,8%	1	0%
2021 Aprile	N	248.304	18,8%	26.011	14,1%	110.435	33,2%	10.250	17,5%
2021 Maggio	N	338.400	25,6%	60.291	32,8%	82.873	24,9%	24.871	42,5%
2021 Giugno	N	483.579	36,6%	60.135	32,7%	2.187	0,7%	23.391	40%
Età in anni	Min	11	9	1	18				
	P25	48	39	57	60				
	P50	59	57	69	62				
	Media	60	52	63	65				
	P75	76	64	74	69				
	Max	108	103	91	102				

Tabella 2 (segue)

Variabile	Valori	Pfizer	Moderna	AstraZen-eca	J&J
	0-4	0	0%	0	0%
	5-11	1	0%	1	0%
	12-17	13.924	1,1%	120	0,1%
	18-24	61.759	4,7%	13.613	7,4%
	25-29	37.391	2,8%	4.497	2,4%
	30-39	103.599	7,8%	30.177	16,4%
	40-49	148.244	11,2%	27.111	14,7%
	50-59	297.275	22,5%	51.110	27,8%
	60-69	216.806	16,4%	33.056	18%
	70-79	152.143	11,5%	23.050	12,5%
	80+	289.184	21,9%	1.277	0,7%
Popolazione con fattori di rischio di COVID grave al momento della prima vaccinazione	Malattie cardiovascolari	620.684	47%	70.923	38,5%
	Cancro	57.368	4,3%	20.967	11,4%
	Malattie croniche polmonari	123.168	9,3%	16.360	8,9%
	HIV	4.228	0,3%	1.779	1%
	Insufficienza renale cronica	15.140	1,1%	4.210	2,3%
	Diabete	134.732	10,2%	19.235	10,5%
	Obesità	5.101	0,4%	1.057	0,6%
	Sickle cell disease	2.504	0,2%	603	0,3%
	Use di immunosoppressori	192.122	14,6%	33.640	18,3%
	Almeno uno tra i fattori precedenti	739.700	56%	94.645	51,4%
				188.759	56,7%
				33.550	57,3%

In **Tabella 1** è descritta la popolazione inclusa nello studio. Dalla sorgente di dato di ARS Toscana sono stati individuati 3.489.623 individui, il 13,6% della popolazione totale di 25.720.158. Rispetto alle altre popolazioni, quella toscana era più anziana: era la popolazione con la maggior proporzione di persone con 70-79 anni (11,5%) e con 80 anni e più (9,1%). Inoltre era la popolazione con la maggior proporzione di comorbidità (34,4%).

In **Tabella 2** è descritta la popolazione della sorgente di dato di ARS che, dai dati aggiornati al momento della fine dello studio, risultava esposta ad almeno una dose di vaccino. Sono state analizzate 1.895.724 persone, il 69,6% con Pfizer, il 9,7% con Moderna, il 17,6% con AstraZeneca e il 3,1% con J&J. Rispetto alla popolazione generale della base di dati ARS, la popolazione vaccinata con Pfizer aveva una proporzione più alta di soggetti con 80 anni e più (21,9%). Tra coloro che erano vaccinati con Moderna, il 27,8% erano nella fascia d'età 50-59. Il 47,6% di coloro che erano stati vaccinati con AstraZeneca era nella fascia 70-79 anni. Il 63,9% di coloro che erano stati vaccinati con J&J era nella fascia 60-69 anni.

Le popolazioni vaccinate avevano una proporzione marcatamente maggiore di persone con comorbidità (Pfizer: 56%; Moderna: 51,4%; AstraZeneca: 56,7%; J&J: 57,3%).

Nel rapporto sono riportate tabelle analoghe che descrivono le popolazioni vaccinate nelle altre sorgenti di dato [14].

Come abbiamo visto, tra i vaccinati i fattori di rischio di sviluppare il COVID 19 in forma grave e le classi di età più anziane erano rappresentate in modo sproporzionato: questo è dovuto al fatto che la vaccinazione è stata offerta in modo prioritario a persone anziane e a rischio. Inoltre, questi fattori sono rappresentati in modo sbilanciato tra le diverse marche di vaccino. Anche per questa ragione nella fase finale del progetto sono state incluse delle analisi più complesse.

Sulla stessa lista di eventi avversi, ristrette alla finestra di 28 giorni dopo ciascuna delle due dosi, sono state calcolate l'incidenza grezza, l'incidenza standardizzata per età (sulla popolazione europea), e la differenza tra incidenze, anch'essa standardizzata per età, stratificate per fonte di dato, marca e dose. Per aumentare la potenza, è stata inoltre stimata l'incidenza relativa di ciascun evento avverso nei 28 giorni successivi alle due dosi, comparata con l'incidenza nel periodo precedente la vaccinazione, nelle coorti congiunte di tutte le fonti di dato. Per evitare il confondimento è stato inoltre stimato un modello di Poisson con effetti casuali, aggiustato congiuntamente per età e per i fattori di rischio. Nonostante la grande dimensione complessiva della popolazione, per alcune le coppie evento/esposizione non è stato possibile stimare il modello. Il rapporto disponibile pubblicamente presenta questa seconda analisi [14]. A titolo illustrativo ne descriviamo il capitolo relativo all'evento eritema multiforme.

L'eritema multiforme è una reazione infiammatoria caratterizzata da lesioni cutanee a bersaglio o a iride. L'eritema multiforme si manifesta con un esordio improvviso

di macule, papule, pomfi, vescicole, bolle, anche in associazione tra loro, asintomatiche, a livello delle estremità distali (che spesso includono il palmo delle mani e la pianta dei piedi) e sul volto. Alcuni pazienti presentano prurito. L'eritema multiforme si risolve spontaneamente, di solito quindi non è necessario alcun trattamento [16].

In **Tabella 3** sono riportati i risultati relativi ai casi di eritema multiforme osservati nella sorgente di dati di ARS. Prima della campagna vaccinale si osservavano 4,2 casi per 100.000 anni-persona, e il tasso standardizzato per età era 4,0 per 100.000 anni-persona. Nel periodo di studio dopo le vaccinazioni sono stati osservati 7 casi dopo la vaccinazione con Pfizer (6 dopo la prima dose, 1 dopo la seconda), un caso dopo la prima dose di AstraZeneca, 3 dopo la prima dose di Moderna, nessuno dopo J&J. Comparando questi numeri con i numeri di background si osserva tra i vaccinati un'occorrenza in linea con l'atteso, tranne nel caso della seconda dose di Pfizer e della prima dose di AstraZeneca dove l'incidenza sembra inferiore all'atteso. Nel caso di Moderna invece si osserva un eccesso di 17,3 casi per 100.000 anni-persona, che però potrebbe essere dovuto a un'oscillazione statistica.

In **Tabella 4** sono riportati i risultati relativi ai casi di eritema multiforme osservati in tutte le sorgenti di dato incluse nello studio nel periodo precedente all'inizio della campagna vaccinale e nei 28 giorni successivi a ciascuna vaccinazione. Il tasso di incidenza standardizzato è di 4,8 casi per 100.000 anni-persona. Si conferma che l'incidenza è in linea o inferiore all'atteso in tutti i casi, tranne nel caso del vaccino Moderna. In questo caso mettendo insieme tutte le sorgenti di dato sono stati osservati 7 eventi, che, analizzati con il modello di Poisson, evidenziano un rischio più che raddoppiato, con un rapporto tra tassi di incidenza aggiustato di 2,65 (intervallo di confidenza: 1,25 – 5,60).

I risultati dell'analisi dei 29 eventi hanno portato a evidenziare altri nove eccessi di rischio: anafilassi dopo AstraZeneca, sindrome trombotica trombocitopenica sia dopo AstraZeneca che dopo J&J, sindrome di Guillain Barré dopo J&J, vasculite cutanea di un singolo organo dopo J&J, trombocitopenia dopo J&J e Moderna, e tromboembolismo venoso dopo Moderna e Pfizer. Non è possibile concludere che l'eccesso sia stato causato dal vaccino, e queste osservazioni hanno costituito un segnale che è stato riferito alle autorità competenti per ulteriori approfondimenti ed eventuali decisioni.

Alcuni dei segnali generati da ECVI sono stati approfonditi nel progetto Covid Vaccine Monitoring, descritto in un'altra scheda di questo volume [17].

Tabella 3

Eritema multiforme nella sola sorgente di dato ARS. Tassi di incidenza, grezzi e standardizzati per età, nella popolazione prima dell'inizio della campagna vaccinale (background). Per ciascun vaccino e dose: numero di anni-persona osservati dopo l'esposizione, numero di eventi osservati, numero di eventi attesi sulla base del background, tasso di incidenza grezzo e standardizzato per età, e differenza con il background standardizzata per età. Tassi e differenze sono calcolati per 100.000 anni-persona e sono accompagnati da intervalli di confidenza al 95%

Vaccino	Dose	Misura	Valore osservato
Pfizer	Nessuno	Tasso di incidenza background, grezzo	4,2 (3,5;4,9)
		Tasso di incidenza background, standardizzato per età 4,0 (3,3;4,7)	
		Anni-persona osservati dopo questa dose	76.904
		Casi attesi	4
	1	Casi osservati	6
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	7,6 (2,4;18,3)
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	3,6 (-3,3;10,6)
		Anni-persona osservati dopo questa dose	43.593
	2	Casi attesi	2
		Casi osservati	1
Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età		0,3 (0,0;1,8)	
Differenza tra tassi, standardizzata per età		-3,7 (-4,6;-2,8)	
AstraZeneca	Nessuno	Anni-persona osservati dopo questa dose	25.477
		Casi attesi	1
		Casi osservati	1
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	0,8 (0,0;4,7)
	1	Differenza tra tassi, standardizzata per età	-3,2 (-4,9;-1,4)
		Anni-persona osservati dopo questa dose	8.367
		Casi attesi	0
		Casi osservati	0
	2	Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	

Tabella 3 (segue)

Vaccino	Dose	Misura	Valore osservato
Moderna	1	Anni-persona osservati dopo questa dose	12.228
		Casi attesi	0
		Casi osservati	3
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	21,3 (3,9;65,7)
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	17,3 (-8,1;42,8)
		Anni-persona osservati dopo questa dose	6.481
	2	Casi attesi	0
		Casi osservati	0
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	
Janssen	1	Anni-persona osservati dopo questa dose	4.072
		Casi attesi	0
		Casi osservati	0
		Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età	
		Differenza tra tassi, standardizzata per età	

Tabella 4

Eritema multiforme nelle quattro sorgenti di dato. Tasso di incidenza, standardizzato per età, nella popolazione prima dell'inizio della campagna vaccinale (background). Per ciascun vaccino e dose, e per le due dosi messe insieme: differenza tra il tasso di incidenza nei 28 giorni dopo la dose e il background, standardizzata per età. Per le sole due dosi messe insieme: numero di eventi osservati, rapporto tra tassi di incidenza grezzo e aggiustato con un modello di Poisson con effetti casuali. Tassi e differenze sono calcolati per 100.000 anni-persona. Tutte le misure sono accompagnate da intervalli di confidenza al 95%

Vaccino	Dose	Differenza tra tassi, standardizzata per età, con intervalli di confidenza del 95%	Numero di eventi	Rapporto grezzo tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%	Rapporto aggiustato tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%
Nessuno	Background	4,81 (4,54;5,10)			
Pfizer	1	-2,19 (-3,95;-0,43)			
	2	-2,00 (-4,17;0,17)			
	1 e 2	-1,96 (-3,52;-0,39)	21	0,77 (0,43;1,37)	0,79 (0,51;1,23)
AZ	1	-1,98 (-3,65;-0,30)			
	2	-3,37 (-5,14;-1,60)			
	1 e 2	-2,18 (-3,59;-0,78)	17	0,83 (0,51;1,34)	0,90 (0,56;1,46)
Moderna	1	9,07 (-0,70;18,85)			
	2	-1,93 (-7,59;3,72)			
	1 e 2	5,16(-1,47;11,79)	7	2,45 (1,16;5,20)	2,64 (1,25;5,60)
J&J	1	-4,81 (-5,09;-4,53)	0		

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Il monitoraggio ha consentito un'osservazione sistematica e scrupolosa di una lunga serie di potenziali eventi avversi, in popolazioni sufficientemente ampie da mettere in evidenza possibili eccessi di rischio anche per eventi estremamente rari (incidenza minore di 10 casi per 100.000 anni-persona), con una catena di produzione di risultati trasparente ed efficiente, che ha permesso di cominciare presto ed eseguire aggiornamenti periodici. I segnali generati hanno fornito un complemento al sistema di segnalazione spontanea.

Al momento dei primi calcoli di rapporto tra casi osservati e attesi (si veda il caso delle prime indicazioni relative alla sindrome trombotica trombocitopenica dopo AstraZeneca [3,9]) la stima dei casi attesi era basata su dati 'real world', mentre la stima dei casi osservati era basata sulla segnalazione spontanea. In questo studio invece entrambe le misure sono state generate dalla stessa fonte, 'real world', e questa maggior omogeneità metodologica ha ridotto il rischio di distorsione.

Le informazioni generate dallo studio sono state riportate puntualmente alle autorità competenti, che hanno potuto includere queste informazioni nelle decisioni regolatorie, e sono stata rese disponibili pubblicamente per accrescere la trasparenza di queste scelte.

Riferimenti bibliografici

- [1] European Medicines Agency. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. 2020; Disponibile a questo indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-plan-eu-regulatory-network-covid-19-vaccines_en.pdf
- [2] European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. 2020; Disponibile a questo indirizzo (accesso novembre 2022): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
- [3] Gini R, Bartolini C, Paoletti O, Messina D, Limoncella G, Hyeraci G, et al. Occorrenza di eventi avversi di interesse prima della somministrazione dei vaccini contro il COVID-19. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Documenti ARS Toscana n 115. Dicembre 2021. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2021/Documento_ARIS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_new.pdf
- [4] Willame C, Dodd C, Durán C, Elbers R, Gini R, Bartolini C, et al. Background rates of 41 Adverse Events of Special Interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - An ACCESS cohort study. Vaccine. 2022 Nov 22; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014293>
- [5] Willame, C, Dodd, C, Gini, R, Durán, CE, Thomsen, RM, Wang, L, Gedebjerg, A, Kahlert, J, Ehrenstein, V, Bartolini, C, Droz, C, Moore, N, Haug, U, Schink, T, Diez-Domingo, J, Mira-Iglesias, A, Vergara-Hernández, C, Carreras, JJ, Villalobos, F, ... Sturkenboom, MCJM. (2021). Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines (2.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5255870>
- [6] Vaccine monitoring Collaboration for Europe. vac4eu.org
- [7] Monitoraggio in tempo reale della sicurezza dei vaccini: l'esperienza del progetto ADVANCE nel vaccino contro la pertosse. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2019. Documenti ARS Toscana n 105. Dicembre 2019. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2019/Documento_farmaci_2019_11_12_19.pdf
- [8] Bollaerts K, de Smedt T, McGee C, Emborg HD, Villa M, Alexandridou M, et al. ADVANCE: Towards near real-time monitoring of vaccination coverage, benefits and risks using European electronic health record databases. Vaccine. 2020 Dec 22;38:B76–83.
- [9] Gini R, Voller F. Il ruolo di ARS nella sorveglianza della sicurezza dei vaccini in Europa. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Documenti ARS Toscana n 115. Dicembre 2021. Disponibile a questo indirizzo: https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARIS/2021/Documento_ARIS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_def2.pdf
- [10] Gini R, Sturkenboom MCJ, Sultana J, Cave A, Landi A, Pacurariu A, et al. Different Strategies to Execute Multi-Database Studies for Medicines Surveillance in Real-World Setting: A Reflection on the European Model. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020;108(2):228–35.

- [11] Thurin NH, Pajouheshnia R, Roberto G, Dodd C, Hyeraci G, Bartolini C, et al. From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):321–31.
- [12] Gini R, Fournie X, Dolk H, Kurz X, Verpillat P, Simondon F, et al. The ENCePP Code of Conduct: A best practise for scientific independence and transparency in noninterventional postauthorisation studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(4):422–33.
- [13] EUPAS40404. Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination. Disponibile a questo indirizzo: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=48671>
- [14] Sturkenboom, MCJM, Messina, D, Paoletti, O, de Burgos, A, Garcia, P, Huerta Álvarez Consuelo, Llorente, A, Klungel, O, Martin, M, Martinez, M, Martin, I, Overbeek, J, Souverein, P, Swart, K, & Gini, R. (2022). Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination (1.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6762311>
- [15] Sturkenboom, MCJM, Messina, D, Paoletti, O, de Burgos, A, Garcia, P, Huerta Álvarez Consuelo, Llorente, A, Klungel, O, Martin, M, Martinez, M, Martin, I, Overbeek, J, Souverein, P, Swart, K, & Gini, R. (2022) Cohort monitoring of 29 Adverse Events of Special Interest prior to and after COVID-19 vaccination in four large European electronic healthcare data sources. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.17.22278894v1.full.pdf>
- [16] Manuale MSD. Versione per professionisti. <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/malattie-cutanee-reattive-e-da-ipersensibilit%C3%A0/eritema-multiforme?query=eritema%20multiforme>
- [17] Roberto G, et al. Associazione tra miocardite/pericardite e vaccinazioni antiCOVID19: uno studio multi-database basato su dati sanitari da 4 paesi europei. In: Rapporto sui farmaci in Toscana 2022. Documenti ARS Toscana. Dicembre 2022. (In stampa)