
ASSOCIAZIONE TRA VACCINAZIONE ANTI-COVID-19 E MIOCARDITE: RISULTATI DELL'APPLICAZIONE DI QUATTRO DIVERSI DISEGNI DI STUDIO *SELF-CONTROLLED*

Davide Messina, Anna Girardi, Rosa Gini - ARS Toscana

DOMANDA

È possibile che i risultati dello studio di sicurezza post-autorizzativo sull'associazione tra vaccinazione anti-COVID-19 e miocardite differiscano a causa di diversi disegni di studio, in particolare a causa delle differenze tra diversi disegni *self-controlled*?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La scelta del disegno di studio per gli studi post-autorizzativi sulla sicurezza di farmaci e vaccini deve tenere conto del fatto che è difficile individuare un gruppo di controllo appropriato. Chi sceglie di vaccinarsi, per esempio, potrebbe trovarsi in condizioni di salute diverse rispetto a coloro che non sono vaccinati [1]. I disegni di studio *self-controlled* sono uno strumento utile in questi casi, in quanto non richiedono l'identificazione di un gruppo di controllo esterno. Il disegno tiene automaticamente in considerazione tutti i fattori confondenti che non cambiano nel tempo [2]. Tuttavia, questo disegno presenta alcuni punti deboli, legati al fatto che alcuni fattori confondenti invece cambiano nel corso del tempo. Per illustrarli, in questo capitolo riportiamo i risultati di alcuni studi metodologici recenti.

Due dei disegni *self-controlled* più comunemente utilizzati per la valutazione della sicurezza dei vaccini in studi post-autorizzativi sono *self-controlled case series* (SCCS) e *self-controlled risk interval* (SCRI). Questi disegni di studio sono stati appositamente ideati per valutare la sicurezza dei vaccini dopo l'immissione in commercio [3, 4]. In questo tipo di studi vengono inclusi solo i soggetti che manifestano l'evento di interesse (casi). Vengono confrontati tra loro due rischi di occorrenza dell'evento: il rischio osservato durante una finestra di rischio predefinita dopo l'esposizione, e il rischio osservato in un periodo in cui il soggetto non è stato esposto. In un tipico SCCS, tutto il tempo al di fuori della finestra di rischio viene considerato come periodo di controllo, il che significa che l'osservazione non si interrompe con il verificarsi dell'evento. Lo SCRI è un caso particolare dello SCCS, in cui il periodo di controllo è fisso rispetto alla data di vaccinazione [5].

L'assunzione più importante per il disegno *self-controlled* è che il verificarsi dell'evento di interesse non influisca sulla probabilità di una successiva esposizione.

Facendo l'esempio di uno studio che ha valutato il rischio di insorgenza di miocardite a seguito di vaccinazione contro COVID-19 applicando il disegno di studio SCRI [6], se le dosi successive vengono ritardate a seguito dell'insorgenza di miocardite tale assunzione può essere violata. Questo causerebbe una potenziale sovrastima dell'associazione tra vaccino anti-COVID-19 e miocardite [7]. Nello studio che illustriamo, i ricercatori hanno indagato la possibilità che l'insorgenza di miocardite abbia influenzato la probabilità di ricevere la vaccinazione anti-COVID-19, con conseguente potenziale sovrastima dell'associazione tra vaccino ed evento [8].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Lo studio è stato condotto nell'ambito di una valutazione della vaccinazione anti-COVID-19 e della miocardite, condotta come parte del progetto Covid Vaccine Monitoring (CVM), una collaborazione tra la rete di ricerca EU PE&PV (Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), guidata dall'Università di Utrecht, e la rete Vaccine Monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU). Sono stati inclusi dati provenienti da 5 fonti di dato amministrative Europee, che presentavano una variabilità nella fine del periodo di disponibilità dei dati:

- Agenzia regionale di Sanità Toscana (IT-ARS), con dati disponibili fino a Dicembre 2021
- Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (ES-BIFAP), con dati disponibili fino a Aprile 2022;
- il Sistema d'Informació per el Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primaria (ES-SIDIAP), dati disponibili fino a Giugno 2022;
- banca dati integrata del sistema sanitario valenciano (ES-FISABIO), con dati fino a Dicembre 2021
- Clinical Practice Research Datalink (UK-CPRD) Aurum, con dati disponibili fino a Marzo 2022.

Per eseguire l'analisi i dati originali sono stati convertiti nel *ConcePTION Common Data Model* [9].

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti adulti con una diagnosi di miocardite e almeno una somministrazione di vaccino anti-COVID-19 tra il 1 settembre 2020 (inizio del periodo di studio) e la fine del periodo di disponibilità del dato (variabile a seconda della fonte di dato). Inoltre, i soggetti dovevano essere registrati nella rispettiva fonte di dato da almeno un anno prima dell'inizio dello studio, non presentare dati mancanti per le variabili sesso, età e tipo di vaccino anti-COVID-19, e non avere una storia di miocardite nell'anno precedente l'inizio dello studio. La diagnosi di miocardite è stata identificata sulla base di una precedente pubblicazione [10].

I vaccini anti-COVID-19 considerati nello studio sono: Comirnaty (Pfizer/BioNtech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e Jcovden (Janssen). Sono stati esclusi i soggetti che non avessero ricevuto lo stesso vaccino nelle prime due somministrazioni.

In totale, sono stati inclusi 1.757 casi di miocardite, così distribuiti: 191 casi in IT-ARS, 642 in UK-CPRD, 240 in ES-FISABIO, 404 in ES-SIDIAP e 280 in ES-BIFAP. La maggior parte dei casi ha ricevuto il vaccino Pfizer/BioNTech, mentre meno di 5 casi hanno ricevuto il vaccino Janssen, rendendo non fattibile un'analisi più approfondita su questo vaccino. La copertura della seconda dose è stata pari o superiore all'80% per tutti i vaccini e in tutte le fonti di dato (**Tabella 1**).

Tabella 1**Distribuzione delle dosi di vaccino anti-COVID-19, per tipo di vaccino e fonte di dato**

			N (%)	Giorni dalla precedente dose di vaccino		
				Mediana (Q1; Q2)	Min; max	
IT-ARS	AstraZeneca	Dose 1	7 (100)	-	-	
		Dose 2	7 (100)	84 (76; 84)	53; 84	
		Dose 3	<5	-	-	
	Janssen	Dose 1	<5	-	-	
		Dose 2	<5	-	-	
		Dose 3	<5	-	-	
	Moderna	Dose 1	42 (100)	-	-	
		Dose 2	34 (80,95)	41 (28; 42)	28; 191	
		Dose 3	12 (28,57)	183 (150; 201)	126; 258	
	Pfizer	Dose 1	139 (100)	-	-	
		Dose 2	116 (83,45)	42 (21; 42)	21; 235	
		Dose 3	30 (21,58)	206 (186; 264)	132; 330	
UK-CPRD	AstraZeneca	Dose 1	306 (100)	-	-	
		Dose 2	295 (96,41)	77 (70; 80)	27; 238	
		Dose 3	228 (74,51)	193 (185; 206)	127; 293	
	Moderna	Dose 1	28 (100)	-	-	
		Dose 2	19 (67,86)	63 (57; 84)	38; 162	
		Dose 3	9 (32,14)	149 (147; 162)	137; 232	
	Pfizer	Dose 1	308 (100)	-	-	
		Dose 2	277 (89,94)	74 (60; 78)	19; 322	
		Dose 3	174 (56,49)	192 (182; 206)	117; 307	
	ES-FISABIO	AstraZeneca	Dose 1	16 (100)	-	-
			Dose 2	15 (93,75)	82 (72; 84)	54; 99
			Dose 3	7 (43,75)	164 (158; 172)	148; 198
Janssen		Dose 1	<5	-	-	
		Dose 2	<5	-	-	
		Dose 3	<5	-	-	
Moderna		Dose 1	45 (100)	-	-	
		Dose 2	40 (88,89)	28 (28; 28)	27; 118	
		Dose 3	17 (37,78)	190 (132; 199)	85; 214	
Pfizer		Dose 1	175 (100)	-	-	
		Dose 2	152 (85,98)	21 (21; 21)	19; 190	
		Dose 3	41 (21,34)	199 (186; 219)	141; 311	
ES-SIDIAP	AstraZeneca	Dose 1	56 (100)	-	-	
		Dose 2	55 (98,21)	79 (70; 88)	54; 110	
		Dose 3	48 (85,71)	173 (160; 182)	126; 250	
	Janssen	Dose 1	10 (100)	-	-	
		Dose 2	<5	-	-	
		Dose 3	<5	-	-	
	Moderna	Dose 1	84 (100)	-	-	
		Dose 2	72 (85,71)	28 (28; 29)	28; 168	
		Dose 3	37 (44,05)	200 (176; 221)	90; 318	
	Pfizer	Dose 1	254 (100)	-	-	
		Dose 2	230 (90,55)	21 (21; 22)	20; 199	
		Dose 3	146 (57,48)	206 (191; 226)	100; 360	
ES-BIFAP	AstraZeneca	Dose 1	18 (100)	-	-	
		Dose 2	16 (88,89)	78 (73; 84)	65; 91	
		Dose 3	13 (72,22)	163 (154; 171)	135; 202	
	Janssen	Dose 1	<5	-	-	
		Dose 2	<5	-	-	
		Dose 3	<5	-	-	
	Moderna	Dose 1	59 (100)	-	-	
		Dose 2	46 (77,97)	28 (28; 30)	27; 182	
		Dose 3	12 (20,34)	189 (171; 230)	108; 265	
	Pfizer	Dose 1	200 (100)	-	-	
		Dose 2	169 (84,5)	21 (21; 22)	20; 197	
		Dose 3	38 (19)	198 (184; 218)	132; 326	

Sono stati condotti quattro studi retrospettivi con disegno self-controlled, ovvero studi che includono solamente i casi. In tutti i disegni, il periodo di rischio dopo ciascuna dose iniziava il giorno 1 e durava fino al giorno 28. L'analisi si è concentrata sulla prima e sulla seconda dose, poiché al momento della progettazione dello studio le dosi di richiamo per il COVID-19 non erano ancora state somministrate in modo capillare.

Dove rilevante, alle dosi è stato assegnato un periodo pre-esposizione di 30 giorni per tenere conto di possibili violazioni a breve termine dell'assunzione di esposizioni evento-dipendenti. Il giorno della vaccinazione è stato modellato come una finestra di rischio separata. In caso di sovrapposizione, i periodi di rischio hanno sempre avuto la precedenza sui periodi pre-esposizione, e i periodi di rischio più recenti hanno avuto la precedenza su quelli precedenti. Tutti i disegni di studio sono descritti più dettagliatamente di seguito e illustrati nella **Figura 1**.

- SCRI pre-vaccinazione (Figura 1a)

Nel disegno SCRI pre-vaccinazione è stato utilizzato un periodo di controllo di 60 giorni prima della prima dose di vaccino, compreso tra i giorni [-89, -30]. I 30 giorni prima di ciascuna dose di vaccino ([-29, 0]) sono stati invece considerati quale periodo pre-esposizione.

- SCRI post-vaccinazione (Figura 1b)

Lo SCRI post-vaccinazione ha utilizzato come periodo di controllo il tempo trascorso dopo la seconda dose di vaccino, oppure il tempo trascorso dopo la prima dose per coloro che non avevano ricevuto la seconda dose.

È stato utilizzato un periodo di controllo di 60 giorni, compreso tra i giorni [29, 88] dopo la dose di vaccino considerata (prima o seconda), mentre i primi 28 giorni hanno costituito il periodo di rischio.

- SCCS standard (Figura 1c)

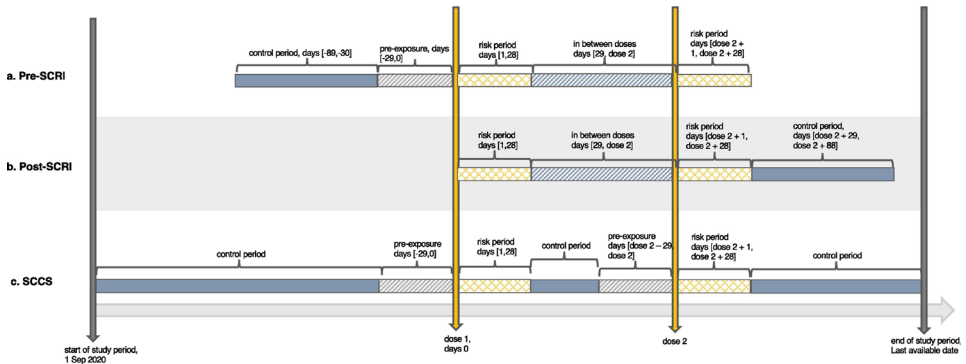
Lo SCCS standard ha utilizzato l'intero periodo in cui la persona è nella coorte di studio, a partire da una data fissa (1° settembre 2020) fino all'ultimo giorno di follow-up disponibile. Tutto il tempo che non era classificato come periodo pre-esposizione, periodo di rischio o giorno di vaccinazione è stato utilizzato come periodo di controllo.

- SCCS esteso (Figura 1c)

Lo SCCS esteso ha utilizzato lo stesso schema dello SCCS standard ma con un metodo di analisi basato su un approccio pseudo-verosimiglianza. Questo metodo è stato sviluppato appositamente per correggere il bias che potrebbe derivare da esposizioni evento-dipendenti e viene descritto in dettaglio da Farrington, Whitaker

e Gebhremichael Weldeeslassie [11]. L'implementazione di questo metodo in questo studio è stata limitata agli individui con almeno una dose di vaccino, a causa della natura dei dati utilizzati per l'analisi.

Figura 1
Rappresentazione grafica dei disegni di studio



Per quanto riguarda il disegno SCRI post-vaccinazione, questo richiede un intervallo minimo di 89 giorni tra la seconda e la terza dose (28 giorni di periodo di rischio + 60 giorni di periodo di controllo). È rassicurante osservare che l'intervallo minimo tra seconda e terza dose fosse superiore a 90 giorni per tutti i vaccini in tutti i paesi, ad eccezione di Moderna in ES-FISABIO, dove il tempo minimo era 85 giorni (ma il primo quartile di 132 giorni, **Tabella 1**).

L'ipotesi di studio era che la comparsa di miocardite potesse aver ritardato la vaccinazione. Le aspettative riguardo all'entità del bias derivante dal ritardo dell'esposizione dovuto all'evento sono riportate nella **Tabella 2**.

Per ciascun disegno di studio, sono stati costruiti istogrammi che mostrano il tempo intercorso tra l'evento e la vaccinazione (grafici degli intervalli centrati sull'esposizione) e che sono stati utilizzati per una valutazione grafica delle ipotesi del modello. I grafici sono "centrati" sulla vaccinazione, ovvero il tempo della vaccinazione è sottratto al tempo di ciascun evento, e l'istogramma mostra quindi i tempi degli eventi rispetto alla data di vaccinazione. Inoltre, il tempo zero corrisponde alla data di vaccinazione, un tempo positivo rappresenta un evento avvenuto dopo la vaccinazione, mentre un tempo negativo rappresenta un evento verificatosi prima della vaccinazione.

I grafici degli intervalli centrati sull'esposizione sono stati utilizzati per verificare eventuali violazioni dell'ipotesi di esposizione evento-dipendente per la prima e la seconda dose di ciascun vaccino, in ogni fonte di dato. Tuttavia, il basso numero di eventi registrati ha limitato questo tipo di analisi.

Tabella 2
Tipo di bias atteso per ciascuno dei disegni di studio in caso di violazione dell'assunzione che il verificarsi dell'evento di interesse non influisca sulla probabilità di una successiva vaccinazione

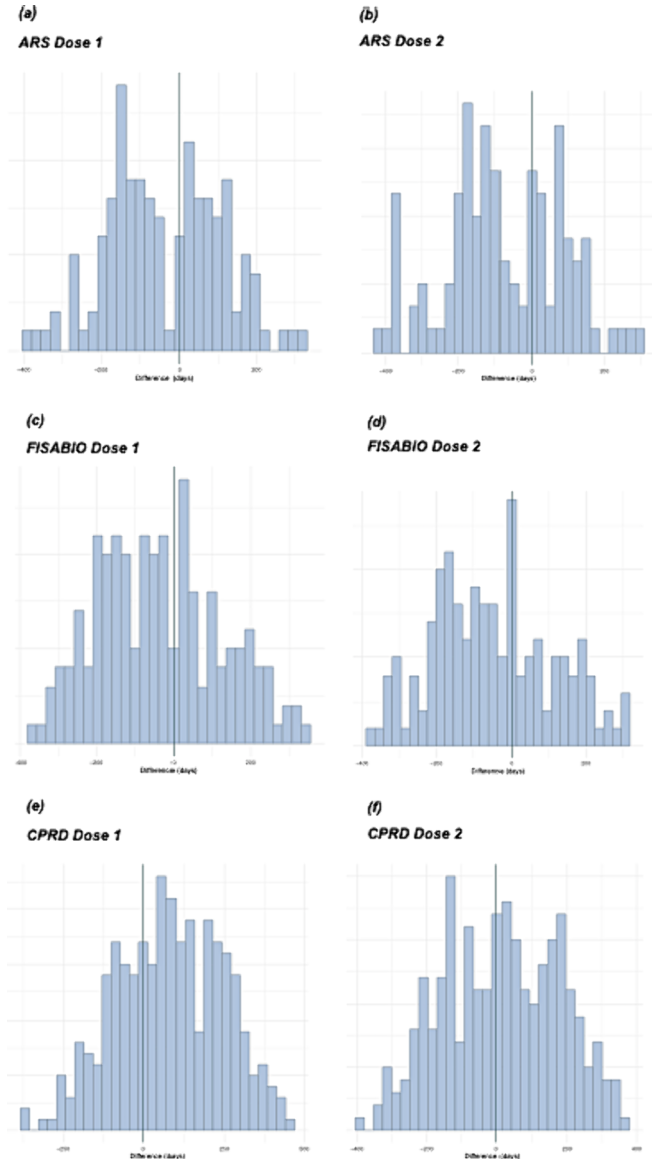
Disegno di studio		Bias atteso	Razionale
Pre-SCRI	Dose 1	Sovrastima del rischio	L'utilizzo di un periodo di controllo prima della vaccinazione tende a sovrastimare i tassi di incidenza, poiché i casi che si verificano durante questo periodo vengono esclusi
	Dose 2	Sovrastima del rischio	
Post-SCRI	Dose 1	Nessun bias	L'utilizzo di un periodo di controllo successivo all'ultima dose di vaccino permette di fare inferenza sull'ultima dose. Poiché i casi sono stati inclusi anche se non avevano ricevuto una seconda dose di vaccino, non ci si aspettano bias nelle stime né per la prima né la seconda dose
	Dose 2	Nessun bias	
SCCS standard	Dose 1	Sovrastima del rischio	Come per lo SCRI pre-vaccinazione, ma con un bias di entità inferiore, poiché il periodo di controllo include ora anche casi che si sono verificati dopo la vaccinazione.
	Dose 2	Sovrastima del rischio	
SCCS esteso	Dose 1	Nessun bias	Non ci si aspetta bias in questo scenario poiché questo disegno è stato sviluppato appositamente per fornire stime non distorte dei tassi di incidenza quando l'ipotesi di esposizione evento-dipendente è violata.
	Dose 2	Nessun bias	

In **Figura 2** sono presentati i grafici relativi al vaccino Pfizer. L'andamento principale osservato riportava un ritardo breve ma temporaneo della somministrazione della prima e seconda dose in IT-ARS. Questo è visibile come una “caduta” nel numero di eventi subito prima di entrambe le dosi (**Figure 2a-b**). Tuttavia, tale effetto sembra di breve durata, poiché il numero di eventi aumenta con l'allontanarsi dal momento della vaccinazione.

L'andamento in ES-FISABIO e UK-CPRD è stato di più difficile interpretazione, con una minore evidenza nella riduzione del numero di eventi prima di ciascuna dose (**Figure 2c-f**). Tuttavia, il numero complessivo di casi era relativamente basso in tutte le fonti di dato, rendendo difficile identificare i trends.

Figura 2

Grafico degli intervalli centrati sull'esposizione per la prima e la seconda dose di Pfizer in IT-ARS (a-b), ES-FISABIO (c-d), e UK-CPRD (e-f)



Questi grafici mostrano il tempo intercorso tra l'evento e la vaccinazione per ciascun individuo, "centrato" sulla vaccinazione (ovvero, sottraendo la data di vaccinazione dal tempo dell'evento). Un tempo pari a zero indica che l'evento e la vaccinazione si sono verificati nello stesso giorno. Un tempo positivo indica che l'evento è avvenuto dopo la vaccinazione. Un tempo negativo indica che l'evento si è verificato prima della vaccinazione. Una "caduta" nei dati prima del giorno 0 suggerisce un'assenza di eventi immediatamente precedenti alla vaccinazione e può indicare un potenziale bias dovuto alla dipendenza dell'esposizione dall'evento. Ogni barra rappresenta un intervallo temporale fisso superiore a un giorno, con una larghezza costante (determinata automaticamente) all'interno di ciascun database.

Per ciascun disegno di studio, sono stati utilizzati modelli di regressione di Poisson condizionale per calcolare il rapporto dei tassi di incidenza (i.e., valutare l'associazione) tra la prima e la seconda dose di vaccino e la miocardite. Le analisi sono state stratificate per fonte di dato e tipo di vaccino, utilizzando il pacchetto {SCCS} in R. Inoltre, è stata eseguita una meta-analisi a effetti casuali sui dati provenienti da diverse fonti, utilizzando il pacchetto {meta} in R. Tuttavia, non è stato possibile applicare tutti i disegni di studio a tutti i vaccini e dosi, a causa del basso utilizzo di alcuni vaccini in alcune delle fonti di dato.

I risultati della meta-analisi per tutti i vaccini e dosi sono presentati in **Figura 3**, per la prima dose, e **Figura 4**, per la seconda dose.

Per quanto riguarda il vaccino Pfizer, è stato possibile condurre le analisi in tutte le fonti di dato considerate. Nell'analisi sulla prima dose, i risultati ottenuti con i disegni di studio pre-SCRI e SCCS esteso non hanno mostrato possibili associazioni tra vaccinazione e miocardite, mentre il disegno SCCS standard suggeriva una possibile associazione. Nell'analisi sulla seconda dose, tutti i disegni di studio mostravano una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite, con dimensioni dell'effetto simili (pre-SCRI=1,99, 1,40– 2,82; post-SCRI=2,13, 95% CI – 1,43, 3,18; SCCS standard=1,79, 95% CI 1,31– 2,44, SCCS esteso=1,52, 95% CI=1,08– 2,15). Questi risultati non cambiano dopo aggiustamento per il giorno di calendario in intervalli di 60 giorni.

Per quanto riguarda le analisi per i vaccini AstraZeneca e Moderna, il contributo delle fonti di dato è stato variabile. Nel caso del vaccino AstraZeneca, per tutti i disegni di studio e per entrambe le dosi, non vi era alcuna associazione tra vaccinazione e miocardite. I risultati non cambiano dopo aggiustamento per giorno di calendario.

Nel caso di Moderna, per la prima dose le analisi mostravano una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite utilizzando i disegni SCCS e SCCS esteso, ma non con i disegni SCRI. L'aggiustamento per il giorno di calendario non ha modificato queste conclusioni, ma gli intervalli di confidenza erano molto ampi. Per la seconda dose, invece, i risultati ottenuti con tutti i disegni di studio hanno mostrato una possibile associazione tra vaccinazione e miocardite, ad eccezione dello SCRI pre-vaccinazione dopo aggiustamento per il giorno di calendario, dove il numero ridotto di casi ha prodotto intervalli di confidenza molto ampi (2.61, IC 95%: 0.55–12.44).

Figura 3
Risultati della meta-analisi sull'associazione tra la prima dose di ciascun vaccino anti-COVID-19 e la miocardite

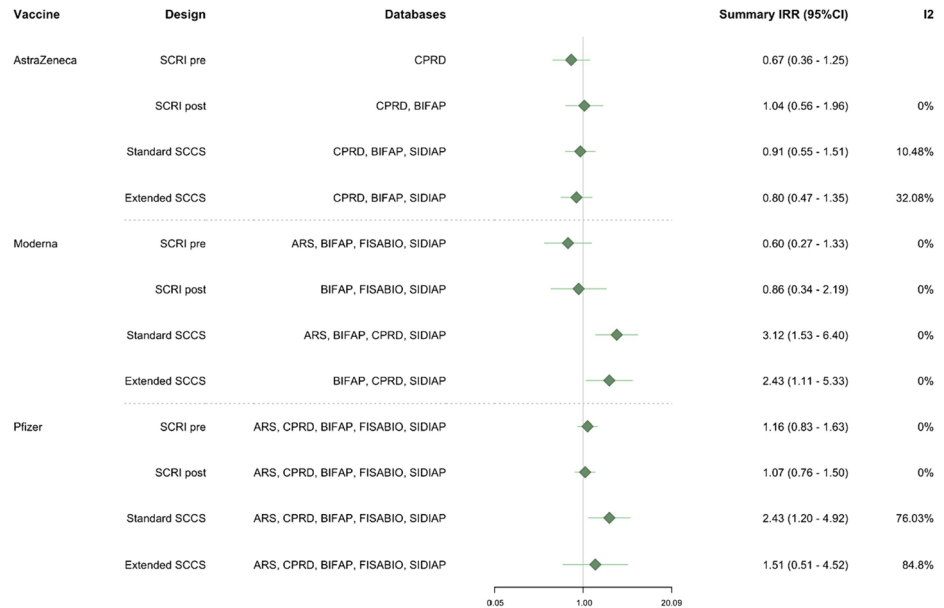
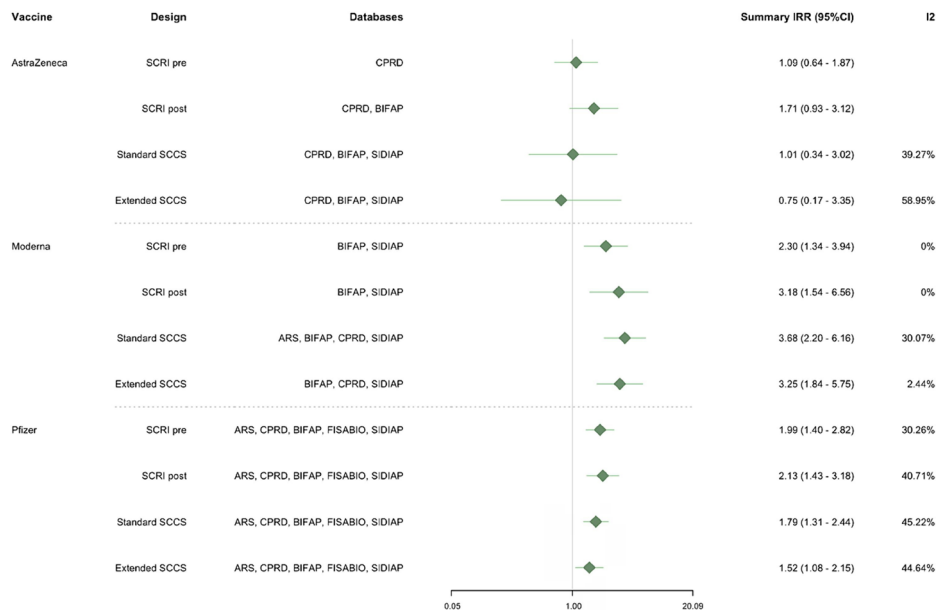


Figura 4
Risultati della meta-analisi sull'associazione tra la seconda dose di ciascun vaccino anti-COVID-19 e la miocardite



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel contesto della nota associazione tra alcuni dei vaccini anti-COVID-19 e la miocardite, questo studio ha testato quattro diversi disegni di studio *self-controlled* (pre-SCRI, post-SCRI, SCCS standard, SCCS esteso), che testano in modalità differenti l'assunzione che il verificarsi della miocardite non influisca sulla probabilità di una successiva vaccinazione. I quattro studi hanno prodotto risultati ampiamente comparabili. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che se l'assunzione è violata, la violazione è contenuta. Inoltre, la distribuzione dell'evento nel tempo varia in modo limitato.

Di conseguenza, si suggerisce di effettuare uno studio di simulazione di tutti e quattro i disegni per identificare quello più idoneo in vari scenari, sulla base delle caratteristiche dei fattori di confondimento e i possibili bias. Ad esempio, il disegno SCCS potrebbe offrire alcuni vantaggi rispetto allo SCRI in presenza di forti fattori di confondimento variabili nel tempo, come lo stato di infezione da SARS-CoV-2 o i trends temporali, e in caso di un numero limitato di casi, poiché i modelli potrebbero risultare più semplici da adattare. Inoltre, ricercatori che utilizzano un disegno pre-SCRI e sono preoccupati per le esposizioni evento-dipendenti potrebbero trovare utile integrare un post-SCRI, con una finestra di controllo definita dall'intervallo programmato tra le dosi, per valutare la sensibilità del disegno pre-SCRI a violazioni di questa specifica assunzione.

Riferimenti bibliografici

- [1] Schuemie MJ, Arshad F, Pratt N, et al. Vaccine Safety Surveillance Using Routinely Collected Healthcare Data—An Empirical Evaluation of Epidemiological Designs. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 13];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.893484>.
- [2] Hallas J, Pottegård A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology. *J Intern Med* 2014 Jun;275(6):581–9
- [3] Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*. 1995 Mar;51(1):228–35.
- [4] Klein NP, Hansen J, Lewis E, et al. Post-marketing safety evaluation of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and 3-component acellular pertussis vaccine administered to a cohort of adolescents in a United States health maintenance organization. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jul;29(7):613-7. doi: 10.1097/INF.0b013e3181d581f9.

- [5] Baker MA, Lieu TA, Li L, Hua W, Qiang Y, Kawai AT, et al. A vaccine study design selection framework for the postlicensure rapid immunization safety monitoring program. *Am J Epidemiol* 2015 Apr 15;181(8):608–18.
- [6] Bots SH, Riera-Arnau J, Belitser SV, et al. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: A population-based descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries. *Front. Pharmacol.* 2022, 13:1038043. doi: 10.3389/fphar.2022.1038043
- [7] Whitaker HJ, Ghebremichael-Weldeslassie Y, Douglas IJ, et al. Investigating the assumptions of the self-controlled case series method: investigating the assumptions of the self-controlled case series method. *Stat Med* 2018 Feb 20;37(4):643–58.
- [8] Schultze A, Martin I, Messina D, et al. A comparison of four self-controlled study designs in an analysis of COVID-19 vaccines and myocarditis using five European databases. *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):3039-3048. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.043. Epub 2024 Apr 5. Erratum in: *Vaccine*. 2025 Jan 12;44:126438. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126438.
- [9] 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;111(1):321–31.
- [10] Sturkenboom M, Willame C, Belbachir L, Duran C. ACCESS-Background rate of adverse events-definition–Myocarditis and/or pericarditis. 2021 Aug 9; Available from: <https://zenodo.org/record/5172798>.
- [11] Farrington, Whitaker, Ghebremichael Weldeslassie. *Self-Controlled Case Series Studies: A Modelling Guide with R - 1st Ed* [Internet]. 1st ed. Chapman and Hall/ CRC; 2018. Available from: <https://www.routledge.com/Self-Controlled-Case-Series-Studies-A-Modelling-Guide-with-R/Farrington-Whitaker-Weldeslassie/p/book/9781032095530>.