



SICUREZZA POST-MARKETING DEI VACCINI ANTI-COVID-19: UNA PANORAMICA SULLE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI REAZIONI AVVERSE RACCOLTE IN VENETO

Post-marketing safety of the Anti-COVID-19 Vaccines: A Comprehensive Overview of the Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Collected in Veneto

Maria Tracco, Francesco Schievano, Marilisa Giustina Stano, Ugo Moretti

Stage svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto Nord Est d'Italia - Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

Keywords

Anti-COVID-19 vaccine
Pharmacovigilance
Data base of spontaneous reports
Reaction to vaccination
AIFA national pharmacovigilance network

Abstract

Background In the current SARS-CoV-2 pandemic context, anti-COVID-19 vaccination has proven to be a valid tool against COVID-19. Several anti-COVID-19 vaccines have assessed to be both safe and effective. In many countries, their widespread deployment has allowed many governments to effectively limit the spread of SARS-CoV-2. However, like any other medicinal product, any anti-COVID-19 vaccine potentially could cause ADRs (Adverse Drug Reactions) in individuals who are inoculated with. Generally, such ADRs are usually mild, but sometimes a severe event can occur. All anti-COVID-19-vaccine-related ADRs, whether serious or not, should be reported through the national spontaneous reporting system, which represents one of the most important tools for the post-marketing surveillance of ADRs caused by drugs and vaccines. In Italy, spontaneous ADRs reports are initially collected by Local Pharmacovigilance Officers, who work in local healthcare structures. All reports are then forwarded to and stored in the National Pharmacovigilance Network (RNF, Rete Nazionale di Farmacovigilanza), the national pharmacovigilance database. Finally, data collected through the spontaneous reporting system are routinely evaluated by the Regional Pharmacovigilance Centres and by the Italian Medicine Agency (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). The present work was carried out at the Regional Pharmacovigilance Centre of Veneto (CRFV, Centro Regionale di Farmacovigilanza) during the initial and consolidation phases of the vaccination campaign in Italy.

Objective To investigate the trend of spontaneous reporting of anti-COVID-19-vaccine-related ADRs collected in Veneto between December 27th, 2020 and May 31st, 2021.

Methods Both a descriptive and observational approach were used to provide a comprehensive overview of anti-COVID-19-vaccine-related safety reports. Data were retrieved from the RNF database through VigiSegn, a data warehousing application specifically designed and developed by the IT team of the CRFV Veneto for the analysis of RNF pharmacovigilance data.

Results The collection, description, and observation according to statistical survey techniques, of the enormous number of reports (12370) of anti-COVID-19 vaccinations received by the Veneto

CRFV, during the months investigated in this work, allowed to detect the general trends by distinct selection criteria. Among the different brand investigated, the common finding of higher percentages of reports for the female sex was observed. A different age distribution of the reports also emerged: it was higher in the working age groups than in the elderly. Furthermore, observing the monthly reporting, we note an over reporting at the beginning of the introduction of vaccines on the market, an expected phenomenon, anyway the distribution of the different types of ADR's remains significant and persists. Finally, for the brands examined there was a prevalence of ADRs that can be connected to certain SOCs (System Organ Class) rather than others. The different vaccines showed similar ADRs related to pain in the musculoskeletal systems, the onset of fever or malaise in general; conversely, differences between vaccine were observed in the prevalence of problems affecting the vascular or nervous system. However, no discrepancies were found in the levels of severity and outcomes.

Conclusions The present study allows for an important overview of ADRs reports for anti-COVID-19 vaccines. Interesting observations emerged from the trends in reports relating to sex and age groups and from the comparison of ADRs relating to SOCs, outcomes or severity crossed with data for various brands. Our findings identify aspects of interest and possible hypotheses based on statistical trends analysed for subsequent experimental studies.

Introduzione

Contesto generale dell'epidemia da COVID-19

L'attuale condizione di pandemia da SARS-CoV-2 che ha colpito l'intero pianeta, originata dalla città di Wuhan nella regione cinese di Hubei, a partire da dicembre 2019, ha posto sfide epocali alle varie istituzioni politico-economiche, ma innanzitutto alla scienza [1].

SARS-CoV-2 è il settimo coronavirus noto per infettare l'uomo; SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 possono essere associati a gravi malattie polmonari. I primi casi di COVID-19 sono stati collegati al mercato Huanan di Wuhan; è possibile che in questa località fosse presente una fonte animale che ospitava coronavirus di pipistrello simili a SARS-CoV-2, probabilmente *Rhinolophus affinis*. Pertanto, è ipotizzabile che un progenitore di SARS-CoV-2 abbia avuto un salto di specie nell'uomo, acquisendo adattamenti genomici, che descrivono la trasmissione da uomo a uomo, in modo idoneo a far decollare la pandemia da un cluster originario sufficientemente grande.

Se l'iniziale diffusione dell'epidemia appariva circosccrivibile con misure di contenimento e tracciamento già sperimentate per SARS-CoV e MERS-CoV, ben presto le caratteristiche di trasmissibilità e letalità della malattia hanno dato una misura della portata storica della deriva sanitaria a cui la diffusione del nuovo virus avrebbe dato corso. Infatti, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) nel "Global Health Statistics 2021" ha stimato che la pandemia di COVID-19 rappresenta l'evento imprevisto più devastante nel settore sanitario mondiale [2].

Al 1° maggio 2021, sono stati segnalati in tutto il mondo 153 milioni di nuovi decessi per coronavirus e 3,2 milioni di decessi correlati. Nella regione delle Americhe e nella regione europea si sono registrati oltre i 3/4 dei casi segnalati, mentre nella regione del sud-est asiatico oltre l'86% dei casi segnalati è stato attribuito all'India. La COVID-19 è diventata una delle principali cause di morte in tutto il mondo, portando anche indirettamente a un numero considerevole di decessi aggiuntivi in singole nazioni o regioni, dove ha ridotto l'aspettativa di vita in molti paesi, con un impatto a lungo termine ancora sconosciuto. Inoltre, l'OMS ha sottolineato come la pandemia abbia amplificato negativamente gli effetti dei determinanti sociali, politici, economici, di genere e di altro tipo preesistenti all'interno dei singoli Paesi, rendendo necessari, in alcuni casi, interventi mirati in ambito sanitario [3].

La ricerca biomedica mondiale si è interessata allo sviluppo di una forma di immunizzazione attraverso i vaccini, al fine di ridurre l'incidenza della malattia COVID-19 particolarmente grave o per alleviarne i sintomi. Le complicanze più gravi sono dovute dalla polmonite atipica bilaterale, che colpisce chi presenta sintomi più acuti, spesso associati a particolari manifestazioni trombotiche.

Scoperta, sviluppo e approvazione delle Agenzie di Regolatorie, dei vaccini anti-COVID-19

Studi biochimici strutturali hanno chiaramente evidenziato che, SARS-CoV-2 ha un dominio RBD (Receptor-Binding Domain) che si lega con alta affinità al recettore ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme2) nell'uomo, tramite la proteina Spike che consente un legame ottimale [4]. Sia Big-Pharma che istituzioni finanziate con fondi pubblici, hanno iniziato una sorta di corsa contro il tempo per mettere a punto e completare fasi di sperimentazione clinica, iniziate nella primavera del 2020 e concluse nell'inverno del 2020. GlaxoSmithKline, Merck e Sanofi, le tre più grandi aziende produttrici di vaccini, hanno ceduto il passo nella corsa alla scoperta e produzione del vaccino contro il Coronavirus a BioNTech a Moderna e Novavax, aziende più piccole ma in crescita sul fronte delle biotecnologie. La sorpresa è stata la svolta biotecnologica di Pfizer, che è riuscita a superare i suoi concorrenti agganciando BioNTech, che aveva il *background* più innovativo per il vaccino più importante del secolo. Anche AstraZeneca e Johnson & Johnson con vaccini costruiti su tecnologie consolidate su un modello a DNA e vettori adenovirali hanno cercato di conquistare una buona quota di mercato. Il motore di questa rivoluzione farmaceutica è rappresentato dalla tecnologia e dall'innovazione apportate alla molecola di RNA messaggero (mRNA). L'utilizzo dell'mRNA inserito in un vettore liposomiale sintetico e impiegato come stampo per la produzione nella cellula ospite della proteina di interesse antigenico, vede come madrina la scienziata biochimica ungherese Katalin Karikò, che ideò già negli anni Novanta un'innovativa terapia genica basata sull'mRNA, che apparve allora apprezzabile ma stravagante. L'utilizzo dell'mRNA a fini terapeutici, infatti, genera il problema dello sviluppo di reazioni infiammatorie da parte dell'organismo. Tuttavia, la successiva scoperta della possibilità di evitare la risposta infiammatoria modificando i nucleosidi dell'mRNA, non trovò conferma nel mondo accademico; quel progetto pionieristico fu accolto dalla nascente BioNTech [5].

Gli studi sui vaccini anti-COVID-19 hanno portato in meno di un anno, nel dicembre 2020, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per un primo prodotto a mRNA: il vaccino COMIRNATY, della società BioNTech/Pfizer. Subito dopo, nel gennaio 2021, l'EMA ha concesso una seconda autorizzazione condizionata al vaccino a mRNA prodotto da MODERNA. Il processo di sviluppo ha conosciuto un'accelerazione senza precedenti a livello globale, anche se non è stata persa alcuna fase della *pipeline*. In Europa, quando un'azienda farmaceutica ritiene di essere in grado di dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia di un prodotto, per una specifica indicazione terapeutica, presenta una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio all'EMA [6]. Solo dopo l'approvazione dell'EMA e l'autorizzazione della Commissione Europea, l'azienda avvia il processo di produzione su larga scala.

Nell'Unione Europea (UE), un vaccino per essere approvato deve essere sottoposto a test rigorosi e a una solida valutazione scientifica da parte delle autorità regolatorie. L'EMA ha valutato i vaccini anti-COVID-19 secondo gli stessi standard (regole, procedure e protocolli) utilizzati per autorizzare qualsiasi altro farmaco o vaccino. In caso di revisione continua o autorizzazione condizionale, tali procedure si svolgono in tempi più rapidi e modalità molto più agili del normale [7]. I regolatori utilizzano questo strumento se, il beneficio della disponibilità immediata di un farmaco, supera chiaramente il rischio, non essendo disponibili tutti i dati. L'autorizzazione condizionata si basa infatti su dati meno completi di quelli richiesti per una "normale" procedura di approvazione e commercializzazione. Tuttavia, una volta concessa, le aziende sono obbligate a fornire dati aggiuntivi, entro determinate scadenze per confermare che i benefici continuano a superare eventuali rischi. Un'autorizzazione condizionata, d'altro canto, rappresenta a tutti gli effetti un'autorizzazione formale: nel caso dei vaccini anti-COVID-19, riguardante i lotti prodotti per l'UE è stato lo strumento più appropriato per garantire l'accesso a un vaccino a tutti i cittadini europei e contemporaneamente sostenere le campagne di vaccinazione di massa. Un'autorizzazione condizionata non è un'autorizzazione all'uso di emergenza che alcuni paesi hanno utilizzato per i vaccini anti-COVID-19 (ad es. gli Stati Uniti o il Regno Unito); quest'ultima consente in situazioni di urgenza l'uso temporaneo di un medicinale non autorizzato, senza concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto.

La campagna di vaccinazione in Italia, finalizzata a prevenire gli effetti più gravi della malattia e a promuovere l'immunizzazione della popolazione per SARS-CoV-2, è ini-

ziata il 27 dicembre 2020 dopo l'approvazione da parte dell'EMA del primo vaccino anti-COVID-19, COMIRNATY, di Pfizer-BioNTech, avvenuta in data 21 dicembre 2020; ed AIFA ne ha concesso l'autorizzazione il 22 dicembre 2020.

Il vaccino MODERNA anti-COVID-19 è stato autorizzato dall'EMA il 6 gennaio 2021; e dall'AIFA il 7 gennaio 2021. VAXZEVRIA, il vaccino di AstraZeneca, è stato autorizzato dall'EMA il 29 gennaio 2021; e dall'AIFA il 30 gennaio 2021. Il vaccino anti-COVID-19 di JANSSEN è il quarto vaccino autorizzato dall'EMA l'11 marzo 2021; e dall'AIFA il 12 marzo 2021 [8].

Da gennaio 2021, come previsto dall'art. 3 del D. Lgs 2/2021, è stata istituita l'Anagrafe Nazionale Vaccini. Quotidianamente, Regioni e Province Autonome inseriscono i dati relativi alle somministrazioni di massa dei vaccini anti-COVID-19 e li inviano all'ISS, al fine di monitorare l'attuazione del Piano Strategico Nazionale e di gestire il *dashboard* pubblico, con lo scopo di supportare le attività di sorveglianza immunologica e farmaco-epidemiologica [9].

Obiettivo del presente progetto di stage, è stato indagare l'andamento delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) correlate ai vaccini anti-COVID-19 raccolte in Veneto dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021. Tutte le ADR correlate ai vaccini anti-COVID-19, gravi o meno, sono state acquisite attraverso il sistema nazionale di segnalazione spontanea, che rappresenta uno degli strumenti più importanti per la sorveglianza post-marketing dei farmaci e dei vaccini.

Metodi

Come lavora la Farmacovigilanza

Le segnalazioni spontanee di ADR sono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme legati all'uso dei farmaci o vaccini in modo da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti [10].

La normativa europea in materia di farmacovigilanza chiede, a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini, di segnalare eventuali sospette ADR: gravi e non gravi, note e non note. Il D.M. 30 aprile 2015 ha definito i termini entro i quali gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA sospette reazioni avverse da farmaci o vaccini. In particolare, le sospette ADR devono essere segnalate entro due giorni, da quando il medico o l'operatore sanitario ne sono venuti a conoscenza. La tempistica della segnalazione scende a 36 ore nel caso di ADR da farmaci biologici, compresi i vaccini [11].

Il sistema italiano di farmacovigilanza prevede che in ogni struttura sanitaria locale (circa 320 in Italia) sia presente una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Il suo compito è raccogliere le segnalazioni di sospette ADR, controllarle e caricarle nella RNF entro sette giorni dalla loro ricezione. Queste segnalazioni vengono analizzate sia dai Centri Regionali di Farmacovigilanza che dall'AIFA. Successivamente vengono trasmesse a EudraVigilance e a VigiBase (rispettivamente la rete di farmacovigilanza europea e mondiale di cui RNF fa parte) [12].

Strumenti usati in Farmacovigilanza

Per aumentare l'efficienza nella raccolta e gestione delle segnalazioni di reazioni avverse, è stata recentemente progettata e implementata per il sistema di farmacovigilanza italiano un'applicazione web, denominata VigiFarmaco. Attraverso VigiFarmaco, una segnalazione spontanea può essere compilata online sia dagli operatori sanitari che dai cittadini attraverso diversi moduli *user-friendly*. Queste segnalazioni spontanee di ADR sono prima validate dal responsabile locale di farmacovigilanza, poi vengono esaminate e valutate dai Centri Regionali. VigiFarmaco fornisce supporto anche in questa fase, rappresentando una piattaforma informatica molto utile per i supervisori di farmacovigilanza.

VigiCovid, similmente a VigiFarmaco, è una *web-app* dedicata ai vaccini anti-COVID-19. Si tratta di un'applicazione della Regione Veneto, sviluppata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Verona. VigiCovid consente a tutti i cittadini del territorio regionale di segnalare facilmente, anche tramite cellulare, gli eventi avversi osservati a seguito della vaccinazione contro la COVID-19.

VigiSegn è una piattaforma informatica estremamente innovativa che il CRFV Veneto ha sviluppato per consentire agli operatori di estrarre dati complessi dal database, provenienti sia da VigiFarmaco o VigiCovid, ma anche dalla RNF per le segnalazioni di competenza veneta. L'interfaccia è composta da diversi strumenti di interrogazione dati, con cui gli esperti IT dell'applicazione e gli analisti possono recuperare le informazioni di interesse. Strumenti informatici estraggono informazioni tramite *query* libere sull'intero database; OLAP (*On-Line Analytical Processing*) è la componente tecnologica di base che esamina grandi quantità di dati, in modo piuttosto complesso. VigiSegn attraverso le interfacce Finder e Saiku Analytics, consente di estrarre dati in formato Excel CVS, o di creare direttamente grafici nella selezione di specifiche *query*. La codifica standardizzata e armonizzata a livello mondiale di questi dati tramite MedDRA, permette alle autorità sanitarie e all'industria farmaceutica di scambiare e analizzare i dati relativi all'uso sicuro dei prodotti medici. Il MedDRA (Dizionario Medico per le Attività Regolatorie), sviluppato dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH), è una terminologia medica utilizzata per classificare le informazioni sugli eventi avversi associati all'uso di farmaci, biofarmaci e altri prodotti medici [13]. I termini MedDRA sono organizzati in una gerarchia su 5 livelli: il livello SOC (*System Organ Class*) include i termini più generali; il livello LLT (*Low Level Terms*) include terminologie più specifiche. Tra SOC e LLT ci sono tre livelli intermedi: HLGT (*High Level Group Terms*), HLT (*High Level Terms*) e PT (*Preferred Terms*). La codifica delle ADR tramite MedDRA è di notevole interesse nell'analisi dei report, la rapida individuazione dei problemi associati ai trattamenti farmacologici rende possibile raggruppare casi simili descritti in modi diversi, secondo livelli gerarchici [14].

Sorgente dei dati e sviluppo del Progetto di lavoro

Lo scopo principale della segnalazione spontanea è l'identificazione di segnali, cioè potenziali combinazioni farmaco-ADR non ancora note. L'aumento del numero delle segnalazioni negli anni ha reso necessario aggiungere alla valutazione caso per caso, modalità di *data mining* basate sul principio della disproporzionalità. Tali metodi, misurano l'aumento delle segnalazioni di un evento avverso per un determinato farmaco rispetto allo stesso evento per tutti gli altri farmaci. L'RNF non genera calcoli automatici di questo tipo. Per introdurre questo tipo di calcolo, e più in generale per facilitare l'analisi dei dati provenienti dalla RNF, gli esperti IT del CRFV del Veneto hanno da tempo sviluppato l'applicazione VigiSegn. L'utilizzo di questa applicazione si è rivelata utile anche nello sviluppo del presente progetto.

Per estrarre le informazioni vengono utilizzati filtri di dati che individuano l'area geografica di interesse, in questo caso la Regione Veneto, il periodo di interesse, nella fattispecie dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021, ed infine la selezione della Prodotto Farmaceutico Radice, in questo lavoro i vaccini per l'immunizzazione contro SARS-CoV-2. Ai parametri costanti vengono, di volta in volta, associate le variabili che si vogliono indagare, ad esempio sesso, fasce di età, gravità o qualsiasi cosa di interesse, singolarmente o in combinazione.

Le analisi del presente lavoro sono state sviluppate partendo dalla fonte del database regionale, estraendo ed elaborando i dati con metodi di statistica descrittiva, operando con tabelle a doppia entrata, confronto di dati su percentuali, descrizione tramite grafici, istogrammi o utilizzando tassi, frequenze relative, o assolute.

Piano di analisi

I dati sono stati elaborati secondo un piano di analisi che ha tenuto conto delle diverse variabili di interesse medico, statistico o epidemiologico, quali tasso di segnalazioni, sesso, età, fascia di età, mesi, gravità, tipo di gravità, esito o brand in uso nella campagna di vaccinazione.

Seguendo i punti di seguito elencati, i dati sensibili delle segnalazioni spontanee sono stati ottenuti mediante estrazione con VigiSegn nel periodo in studio:

1. Tutte le segnalazioni
2. Tutte le segnalazioni per mese
3. Tutte le segnalazioni per marchio
4. Tutte le segnalazioni per marchio e per mese
5. Tutte le segnalazioni per marchio per sesso

6. Tutte le segnalazioni per marchio, mese e sesso
7. Tutte le segnalazioni per età
8. Tutte le segnalazioni per gruppi di età
9. Tutte le segnalazioni per marchio e gruppi di età
10. Tutte le segnalazioni per marchio, mese, e gruppi di età
11. Tutte le segnalazioni per gravità
12. Tutte le segnalazioni per gravità e criterio di gravità
13. Tutte le segnalazioni per marchio e gravità
14. Tutte le segnalazioni per marchio, gravità e criterio di gravità
15. Tutte le segnalazioni per SOC
16. Tutte le segnalazioni per marchio e SOC
17. Tutte le segnalazioni per esito
18. Tutte le segnalazioni per marchio ed esito
19. Tutte le segnalazioni per marchio, SOC ed esito

Risultati

Il primo step di analisi ha rilevato 12370 segnalazioni spontanee considerando tutte le tipologie di brand; ciascun marchio è stato analizzato suddividendo le segnalazioni pervenute per mese. (**Table 1 e 2**).

Tabella 1 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni secondo i parametri di analisi definiti.

Parametri di selezione	Testo contenuto	RISULTATI La ricerca ha fornito 12370 segnalazioni
Data di ingresso ≥	27/12/2020	
Data di ingresso ≤	31/05/2021	
Regione sanitaria	Veneto	
Ruolo	Sospetto	
Prodotto farmaceutico radice	COVID-19	

Dai dati osservati risulta evidente che ci sono marchi con tasso di segnalazione più alto di altri, come nel caso di COMIRNATY o VAXZEVRIA. Ciò riflette in parte le diverse date di autorizzazione all'uso concesse dall'Agenzia Regolatoria alle diverse case produttrici. Un forte tasso di segnalazione si registra anche nei primi mesi della campagna di vaccinazione, febbraio e marzo 2021, che hanno coinciso con il maggiore interesse dei mass-media per la vaccinazione (**Figura 1**).

Va inoltre detto che ogni farmaco al suo ingresso nel mercato può avere un primo periodo di *over-reporting*, a causa della forte attenzione rivolta da operatori sanitari e pazienti alle possibili ADR. La **Figura 2** mostra le evidenze descritte in precedenza, con la differenza che i dati sono analizzati comparativamente sulle dosi di vaccino somministrate. Viene considerato il tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate senza distinzione di brand. Entrambi gli andamenti, per le segnalazioni totali e per quelle gravi, mostrano forme decrescenti che si stabilizzano nel tempo. Dal grafico riportato in **Figura 2** si evince che le segnalazioni gravi si stabilizzano a poco più di 2,0 su 10.000 mentre le altre segnalazioni si stabilizzano tra 40,0 e 45,0 su 10.000. I grafici successivi mostrano le percentuali complessive per sesso e per ciascun brand delle segnalazioni rilevate nell'intero periodo considerato (**Figure 3 e 4**).

Tabella 2 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni suddivise nei mesi e per marchio.

Numero di segnalazioni	Segnalazioni mensili per brand				Totale mensile
	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JAN	
Dicembre 2020	3	0	0	0	3
Gennaio 2021	1494	0	0	0	1494
Febbraio 2021	4433	36	114	0	4583
Marzo 2021	2487	181	1139	0	3807
Aprile 2021	513	128	398	0	1039
Maggio 2021	598	154	667	25	1444
<i>Totale segnalazioni</i>	<i>9528</i>	<i>499</i>	<i>2318</i>	<i>25</i>	<i>12370</i>

Figura 1 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni mensili per marchio (N. e percentuale).

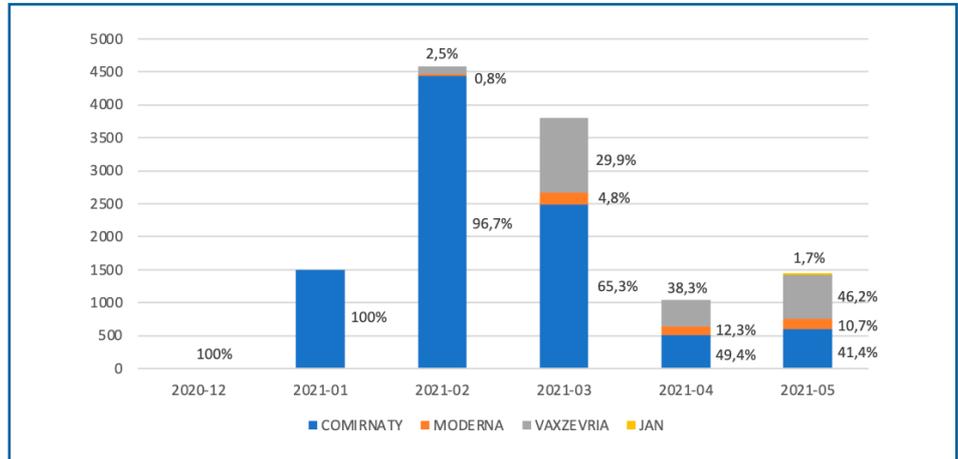


Figura 2 Tasso di segnalazione di evento avverso grave (destra) rispetto al tasso di segnalazione totale (sinistra) su 10.000 dosi somministrate.

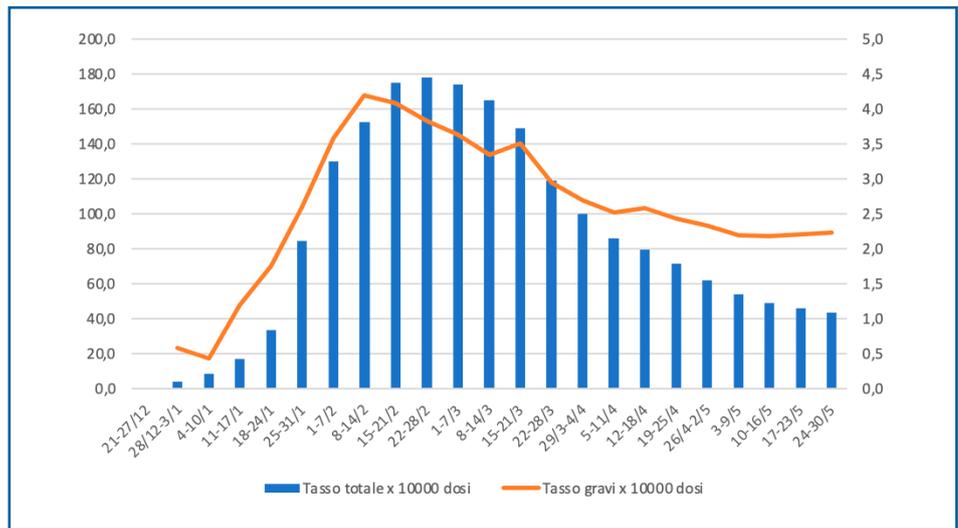


Figura 3 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per sesso (N. e percentuale).

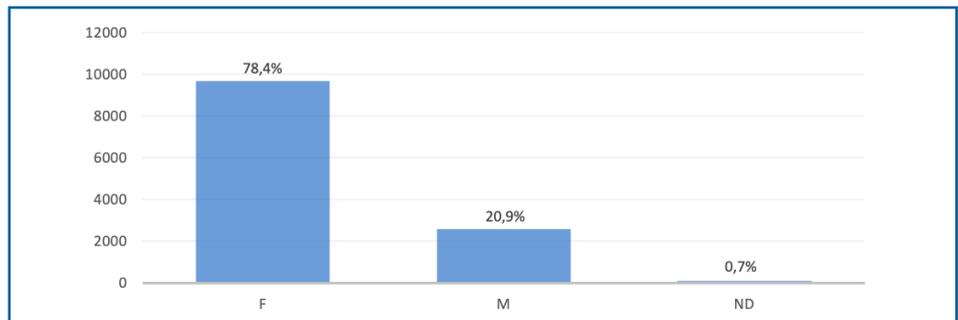
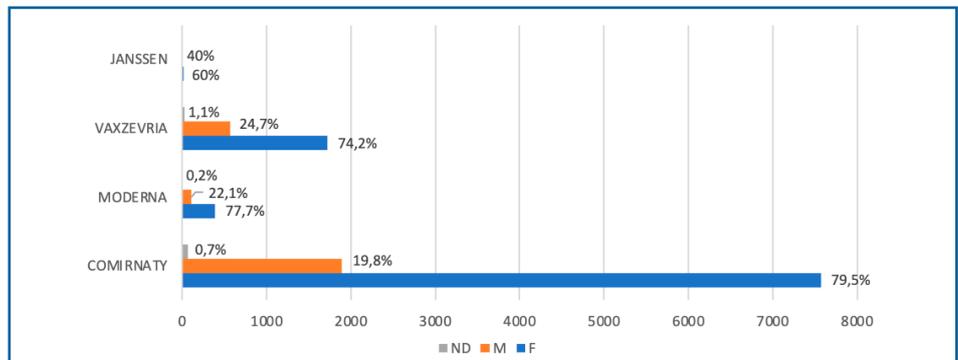


Figura 4 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per sesso dei pazienti e per marchio (N. e percentuale).



Si osserva una marcata preponderanza di segnalazioni per il sesso femminile, con percentuali differenti per i singoli marchi ma che si collocano nello stesso range 70%-80%, rispetto al sesso maschile. Tali differenze si mantengono nel corso dei mesi oggetto di studio (**Figure 5-8 e Tabella 3**). Il tasso di segnalazione più alto delle donne rispetto agli uomini, comune a tutti i brand, appare anche dopo stratificazione per vaccino su mese.

Figura 5 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

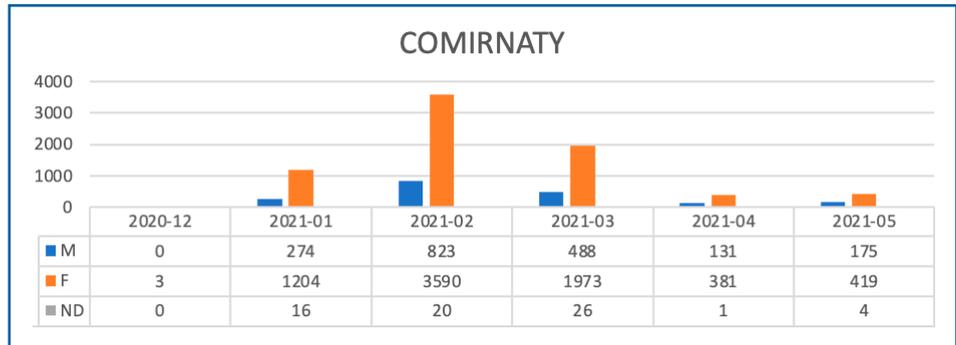


Figura 6 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

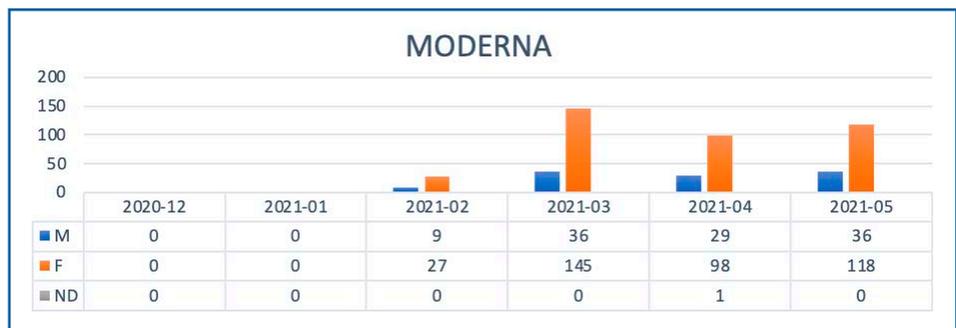


Figura 7 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

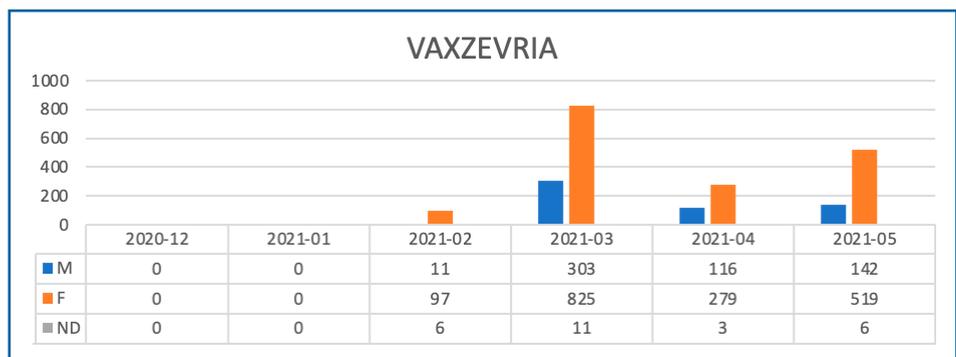


Figura 8 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

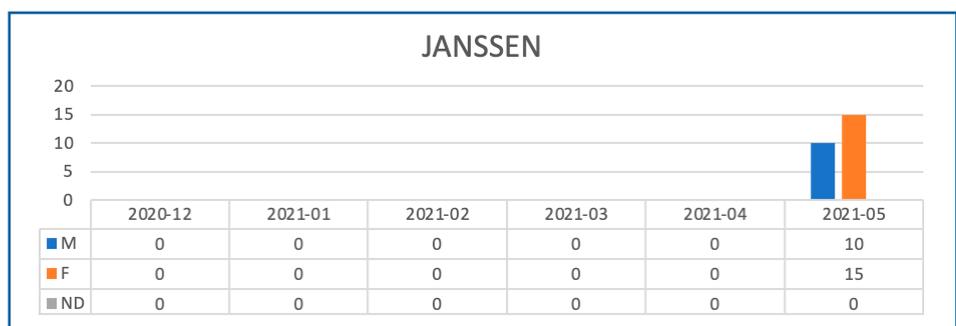
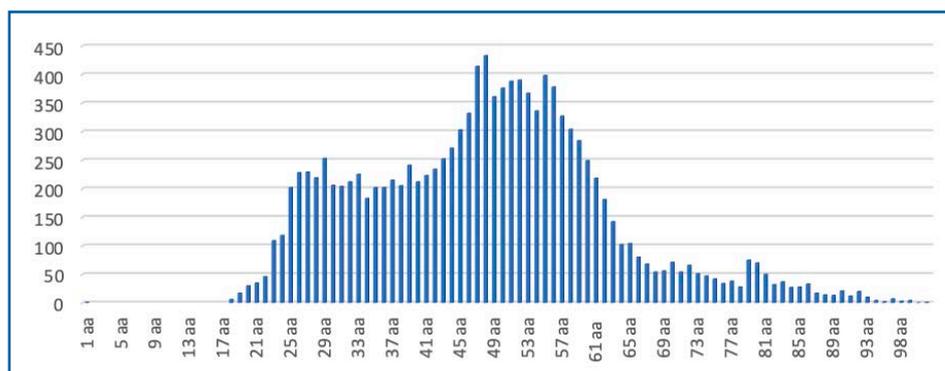
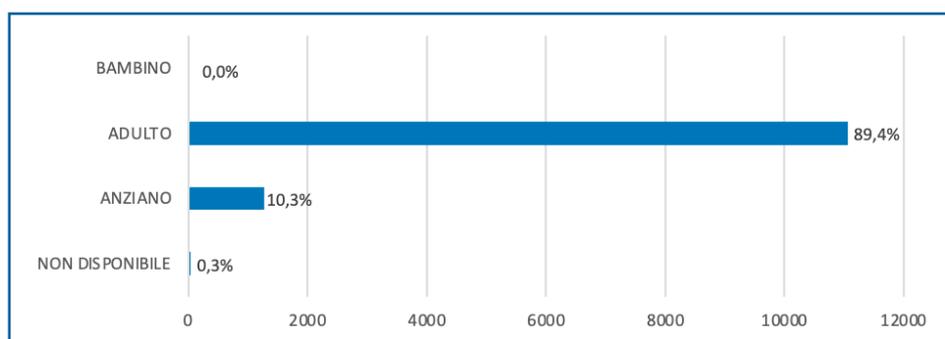


Tabella 3 Percentuali relative ai valori nelle Figure 5-8 per ciascun marchio, stratificate per sesso dei pazienti e per mese.

PERIODI IN STUDIO	COMIRNATY			MODERNA			VAXZEVRIA			JANSSEN		
	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND
2020-12	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2021-01	18,3	80,6	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2021-02	18,6	80,9	0,5	25,0	75,0	-	9,6	85,1	5,3	-	-	-
2021-03	19,6	79,3	1,1	19,9	80,1	-	26,6	72,4	1,0	-	-	-
2021-04	25,5	74,3	0,2	22,6	76,6	0,8	29,1	70,1	0,8	-	-	-
2021-05	29,3	70,1	0,6	23,4	76,6	-	21,3	77,8	0,9	40,0	60,0	-

La successiva indagine ha comportato l'estrazione dei dati relativi all'età dei pazienti. Nella **Figura 9**, sono rappresentate le frequenze assolute di tutte le segnalazioni per singolo anno di età. Si registra una certa quantità di dati non disponibili per l'età; si tratta principalmente di report acquisiti direttamente dal paziente, come abbiamo visto per il sesso, in forma digitale o cartacea con campi omessi. Per i soggetti di età inferiore a 1 anno è stata inserita una sola segnalazione relativa alla vaccinazione effettuata dalla madre in allattamento di una neonata su cui si sono osservate reazioni avverse. Le età sono state raggruppate per categorie: bambino (0-12 anni), adulto (13-64 anni) e anziano (>=65 anni). L'analisi è stata inizialmente condotta sulle segnalazioni per singoli marchi (**Figura 10**) e successivamente suddividendo anche per mesi e sintetizzando per percentuale (**Figure 11-14 e Tabella 4**).

Figura 9 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per età dei pazienti.**Figura 10** Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per gruppi di età (N. e percentuale).

Emerge chiaramente che la fascia di età che registra il maggior numero di segnalazioni di ADR è quella degli adulti in età lavorativa; da sottolineare che gli adolescenti sono stati esclusi dalla prima fase della campagna di vaccinazione. Tra gli adulti, i soggetti tra i 40 e i 60 anni di età mostrano una frequenza assoluta di segnalazioni quasi doppia rispetto alla fascia 20-40 anni, questo dato è stato estrapolato dai dati mostrati in **Figura 9**. Sorprendentemente gli anziani, che sono stati vaccinati in maniera più

Figura 11 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce d'età dei pazienti (N. assoluti).

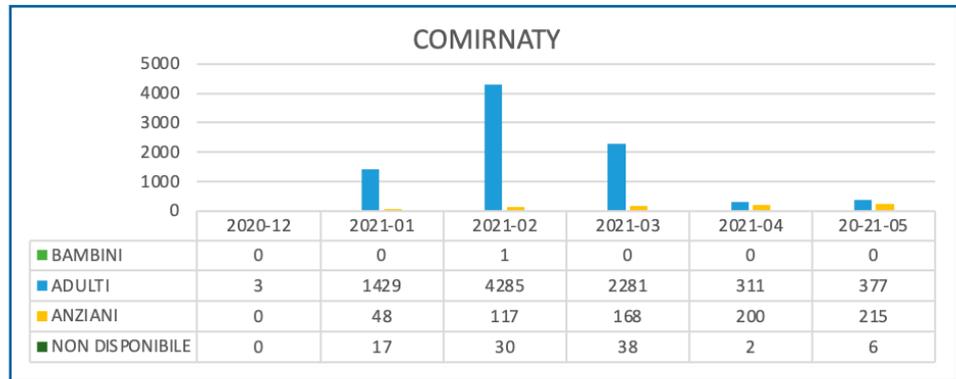


Figura 12 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

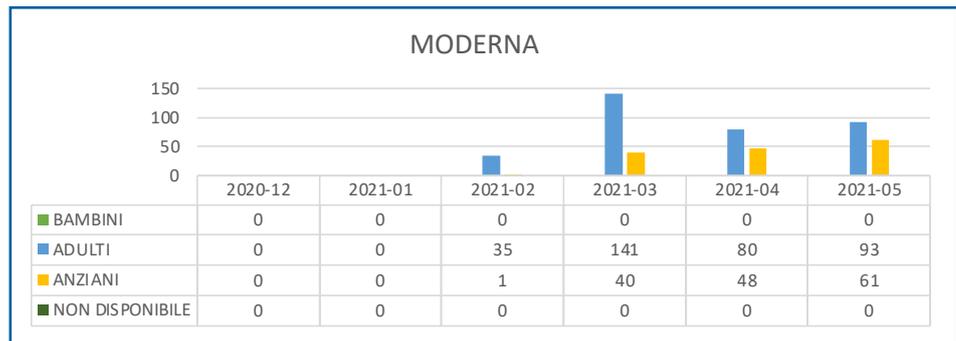


Figura 13 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

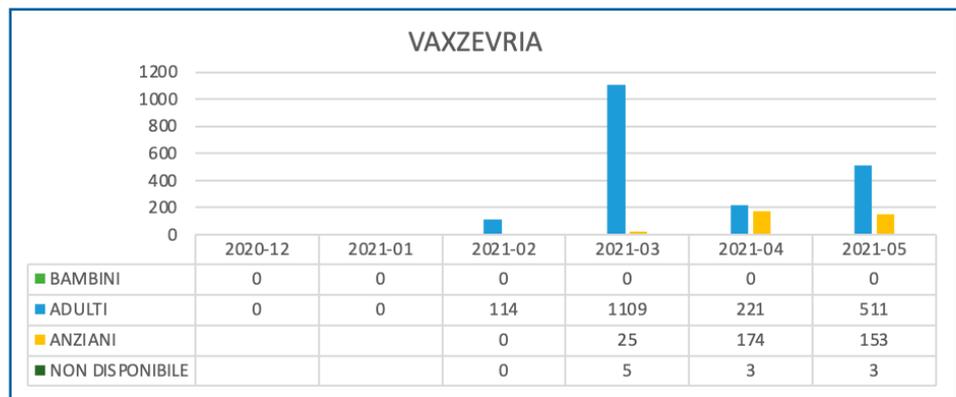


Figura 14 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili e per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

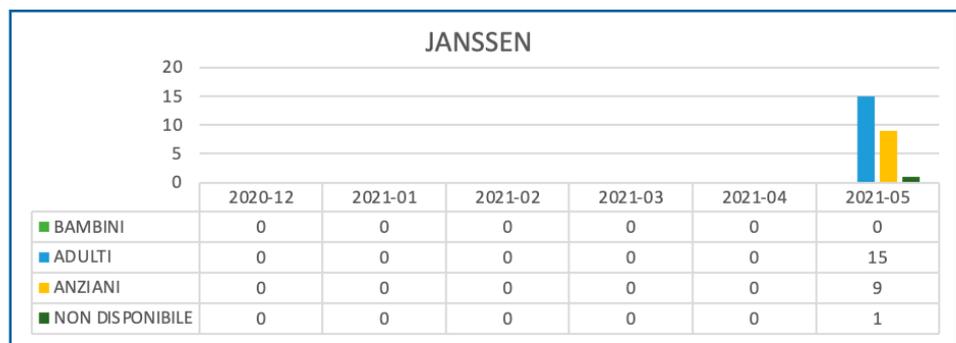


Tabella 4 Percentuali relative ai valori in Figure 11-14 per ciascun marchio, stratificate per fasce d'età dei pazienti e per mese.

PERIODI IN STUDIO	COMIRNATY				MODERNA				VAXZEVRIA				JANSSEN			
	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND
2020-12	–	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2021-01	–	95,7	3,2	1,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2021-02	0,1	96,6	2,6	0,7	–	97,2	2,8	–	–	100	–	–	–	–	–	–
2021-03	–	91,7	6,8	1,5	–	77,9	22,1	–	–	97,4	2,2	0,4	–	–	–	–
2021-04	–	60,6	39,0	0,4	–	62,9	37,1	–	–	55,5	43,7	0,8	–	–	–	–
2021-05	–	63,1	35,9	1,0	–	60,3	39,7	–	–	76,6	22,9	0,5	–	60,0	36,0	4,0

BB Bambini; AD adulti; AZ anziani; ND non disponibile.

estesa, rispetto alle altre fasce di età, le somministrazioni sono iniziate dalle fasce d'età più alte, mostrano una frequenza più bassa di segnalazioni di ADR (10,25%) sul totale.

Gli applicativi informatici impiegati (VigiFarmaco-VigiCovid-VigiSegn) non hanno permesso al momento dello studio di estrarre il dato relativo al “Numero di occorrenza della dose” quindi di poter discriminare se si fosse trattato di prima o seconda dose. Seppur presente in RNF il dato non risultava “estraibile”. Si deve ricordare che il nostro studio si basa sui dati di avvio della campagna vaccinale e quindi si è trattato di segnalazioni di reazioni avverse raccolte in preponderanza da prime dosi. Queste osservazioni in termini complessivi sono valide anche per i singoli brand i cui dati sono stati suddivisi anche in base alle segnalazioni mensili. Questo ci permette di avere una visione più dettagliata che potrebbe spiegare le decisioni prese dalle autorità sanitarie e politiche, in merito alle fasce di età preferenziali per la somministrazione di un marchio piuttosto che un altro (es. VAXZEVRIA o JANSSEN). Gli effetti delle modifiche introdotte si riflettono nelle tendenze osservate secondo le diverse fasce di età. Inoltre, il maggior numero di segnalazioni raccolte all'inizio della campagna vaccinale, potrebbero essere attribuite alla categoria dei professionisti sanitari che è stata portata in sicurezza per prima (COMIRNATY); peraltro gli operatori sanitari sono notoriamente più preparati e propensi alla segnalazione.

In merito alla gravità delle ADR segnalate, i dati raccolti mostrano che la stragrande maggioranza delle segnalazioni (94,65%) sono non gravi (**Figura 15**); l'evidenza è confermata anche dopo stratificazione per i diversi brand, in cui le percentuali di segnalazioni gravi oscillano dal 10,66% in VAXZEVRIA al 3,93% in COMIRNATY (**Figura 16**). Non riteniamo del tutto attendibili i dati di Janssen a causa della ristrettezza del campione, anche se il dato è stato comunque riportato per completezza. Quanto osservato è in linea con ciò che era emerso negli studi clinici *pre-marketing*.

Valutando la distribuzione complessiva per criteri di gravità si osserva che il 65,10% delle segnalazioni di ADR gravi riguardano eventi clinicamente rilevanti (**Figura 17**).

Se esaminiamo il dato sui “decessi”, che rappresentano il 3,93% del totale delle segnalazioni gravi, è importante ricordare che si tratta di una correlazione temporale, per la quale non è stato indagato il nesso causale e che, molti decessi hanno coinvolto

Figura 15 Estrazione dati da VigiSegn Excel CS: segnalazioni per gravità (N. e percentuale).

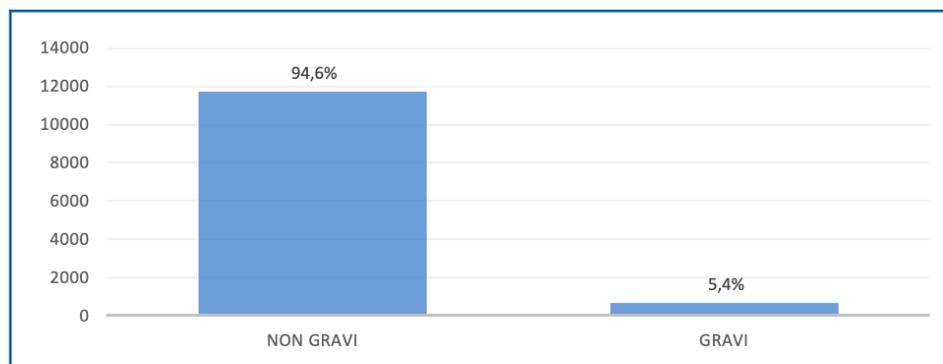


Figura 16 Estrazione dati da VigSegn Excel CSV: segnalazioni per gravità e per marchio (N. e percentuale).

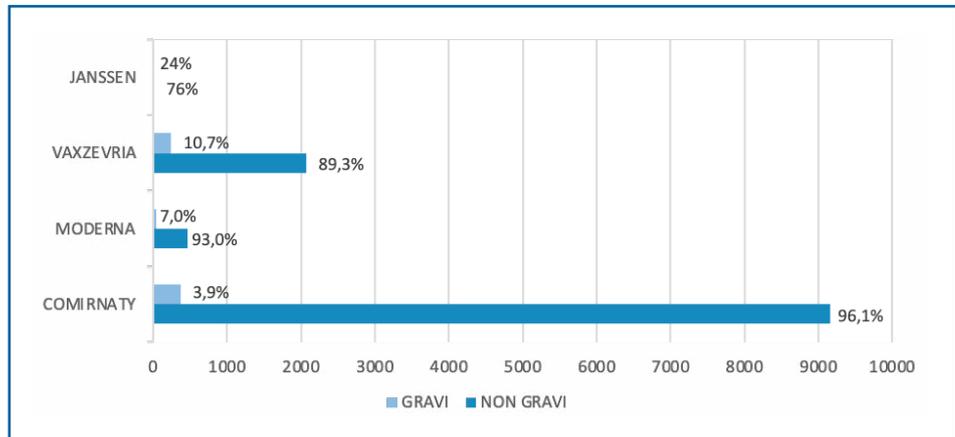
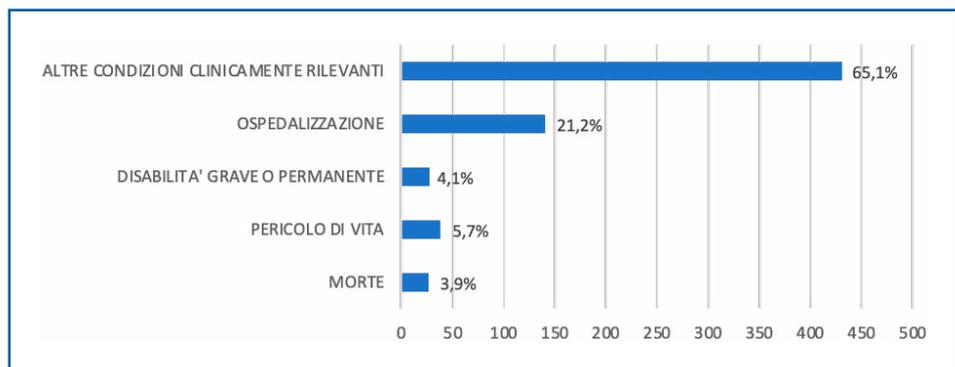


Figura 17 Estrazione dati da VigSegn Excel CSV: segnalazioni gravi per criterio di gravità (N. e percentuale).



persone anziane già compromesse da altre patologie. Rilevanti sono i dati relativi alle “ospedalizzazioni” con una percentuale del 21,15% su tutte le segnalazioni gravi, mentre è difficile interpretare i dati su “altre patologie rilevanti” che mostrano una percentuale importante del 65,10%, ma che raccolgono condizioni cliniche diversificate e non facilmente comparabili.

In **Figura 18** e **Tabella 5** sono mostrate le segnalazioni suddivise per tipologia di gravità, confrontandole per ogni marchio. L'andamento non si discosta da quello mostrato in **Figura 17**; infatti si osserva una quota maggiore di segnalazioni per le “Altre condizioni clinicamente rilevanti” e a seguire il “Ricovero in ospedale”.

Il successivo elemento di indagine riguarda le SOC (*System Organ Class*) secondo il dizionario MedDRA con riferimento alle ADR. (**Table 6 e 7** e **Figura 19**).

Figura 18 Estrazione dati da VigSegn Excel CSV: segnalazioni per criterio di gravità stratificate per marchio (N. assoluti).

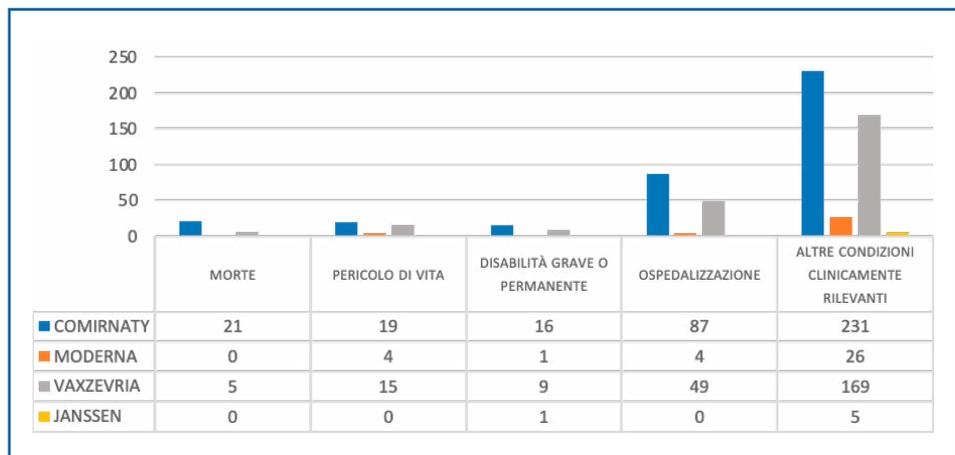


Tabella 5 Percentuali relative ai valori in Figura 18 per ciascun marchio, stratificate per criterio di gravità.

CRITERI DI GRAVITÀ	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Morte	5,6	–	2,0	–
Pericolo di vita	5,1	11,4	6,1	–
Disabilità grave permanente	4,3	2,9	3,7	16,7
Ospedalizzazione	23,2	11,4	19,8	–
Altre condizioni	61,8	74,3	68,4	83,3

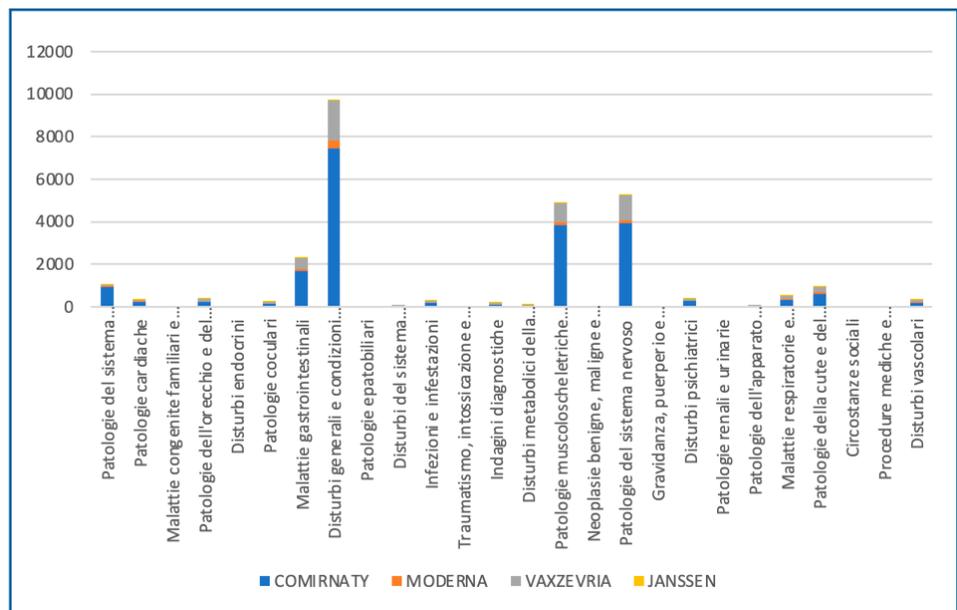
Tabella 6 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC e per marchio.

SOC	COMIRNATY	VAXZEVRIA	MODERNA	JANSSEN	TOTALE
Patologie del sistema emolinfopoietico	947	41	35	1	1024
Patologie cardiache	251	87	16	2	356
Malattie congenite familiari e genetiche	1	0	1	0	2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	236	123	16	1	376
Disturbi endocrini	4	0	0	0	4
Patologie oculari	147	82	13	1	243
Malattie gastrointestinali	1704	499	93	9	2305
Disturbi generali e condizioni legate alla sede di somministrazione	7438	1871	373	8	9690
Patologie epatobiliari	3	0	0	0	3
Disturbi del sistema immunitario	45	8	6	0	59
Infezioni e infestazioni	197	58	13	2	270
Traumatismo, intossicazione e complicazioni procedurali	10	14	1	0	25
Indagini diagnostiche	95	77	8	3	183
Disturbi metabolici e della nutrizione	50	38	12	1	101
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	3844	928	125	5	4902
Neoplasie benigne, maligne e non ben specificate	1	0	0	0	1
Patologie del sistema nervoso	3958	1151	141	15	5265
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3	1	0	0	4
Disturbi psichiatrici	282	79	15	2	378
Malattie renali e urinarie	21	15	3	0	39
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	42	22	2	0	66
Malattie respiratorie e toraciche	332	161	31	2	526
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	611	240	92	1	944
Circostanze sociali	0	1	0	0	1
Procedure mediche e chirurgiche	3	1	0	0	4
Disturbi vascolari	191	116	23	4	334

La SOC più frequente è relativa ai “disordini generali e condizioni al sito di somministrazione” con 9690 report complessivi, di cui 7438 (76,76%) solo per COMIRNATY. Seguono i disturbi del sistema nervoso con 5265 segnalazioni (42,56%) nel complesso di tutti i marchi, e i disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo con 4902 (39,63%). Si evidenzia che i disturbi del sistema nervoso compaiono con 3958 (41,54%) report per COMIRNATY e con 1151 (49,64%) per VAXZEVRIA, e che i disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo con 3844 (40,34%) per COMIRNATY e con 928 (40,03%) per VAXZEVRIA. Da segnalare anche le SOC gastrointestinali con 2305 report (18,63%), i disturbi del sistema sanguigno e linfatico con 1024 segnalazioni (8,28%), i disturbi cardiaci e vascolari con 356 (2,88%) e 334 (2,70%) report, rispettivamente. È interessante osservare la distribuzione delle segnalazioni per i disturbi cardiaci con 251 (2,63%) e vascolari con 191 (1,99%) per COMIRNATY e con 87 (3,75%) e 116 (5,00%) per VAXZEVRIA, rispettivamente.

Tabella 7 Percentuali relative ai valori in Figura 19 per ciascun marchio, stratificate per SOC.

ADR-MedDRA-SOC	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Patologie emolinfopoietiche	92,5	3,4	4,0	0,1
Patologie cardiache	70,5	4,5	24,4	0,6
Malattie congenite	50,0	50,0	–	–
Patologie orecchio e labirinto	62,8	4,2	32,7	0,3
Disturbi endocrini	100	–	–	–
Patologie oculari	60,5	5,4	33,7	0,4
Malattie gastrointestinali	73,9	4,0	21,7	0,4
Disturbi generali e condizioni e in sede	76,7	3,9	19,3	0,1
Patologie epatobiliari	100	–	–	–
Disturbi sistema immunitario	76,3	10,2	13,5	–
Infezioni e infestazioni	73,0	4,8	21,5	0,7
Traumatismo intossicazione	40,0	4,0	56,0	–
Indagini diagnostiche	51,9	4,4	42,0	1,7
Disturbi metabolici	49,5	11,9	37,6	1,0
Patologie muscoloscheletriche	78,4	2,6	18,9	0,1
Neoplasie benigne e maligne	100	–	–	–
Patologie del sistema nervoso	75,2	2,7	21,8	0,3
Gravidanza e puerperio	75,0	–	25,0	–
Disturbi psichiatrici	74,6	4,0	20,9	0,5
Patologie renali e urinarie	53,8	7,7	38,5	–
Patologie della riproduzione	63,7	3,0	33,3	–
Malattie respiratorie	63,1	5,9	30,6	0,4
Patologie della cute	64,7	9,8	25,4	0,1
Circostanze sociali	–	–	100	0
Procedure mediche e chirurgiche	75,0	–	25,0	–
Disturbi vascolari	57,2	6,9	34,7	1,2

Figura 19 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC stratificate per marchio (N. assoluti).

Per quanto intuitivo ricordiamo che non è possibile avere una corretta corrispondenza numerica delle somme delle segnalazioni con le somme dei SOC in quanto è possibile assegnarne più di uno ad ogni singola segnalazione; abbiamo infatti 27105 SOC per 12370 report analizzati.

L'analisi dei dati sugli esiti delle ADR conferma la sicurezza dei vaccini, con “risoluzione completa” come esito più rappresentativo (44,95%) seguito dal “miglioramento” (39,64%) (Figura 20).

La percentuale dello 0,21% di “decessi” sul totale delle segnalazioni e dell'1,16% di “risoluzioni con postumi” confermano l'impatto minimo degli eventi avversi, già evidenziato con l'alta percentuale di ADR non gravi. Rimane una porzione del 7,45% di pazienti non ancora guariti e del 7,39% di dati non disponibili. L'analisi stratificata per marchio conferma questa distribuzione (Figura 21 e Tabella 8).

Figura 20 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per esito (N. e percentuale).

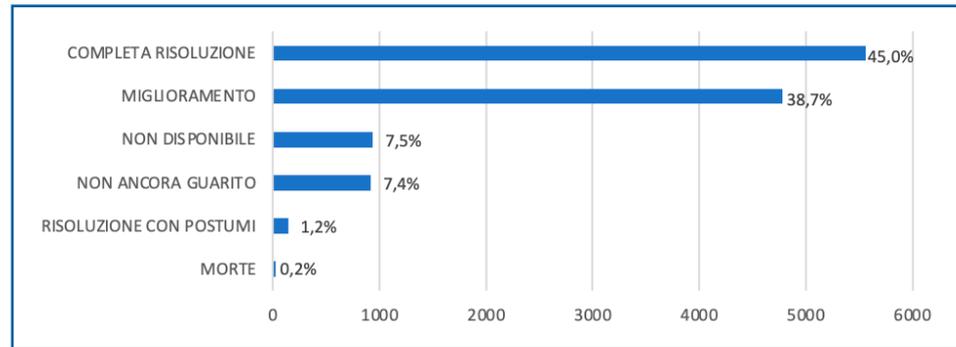


Figura 21 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per esito e per marchio (N. assoluti). Esportazione Finder 18/06/2021 19:39 (dati suscettibili di evoluzione temporale).

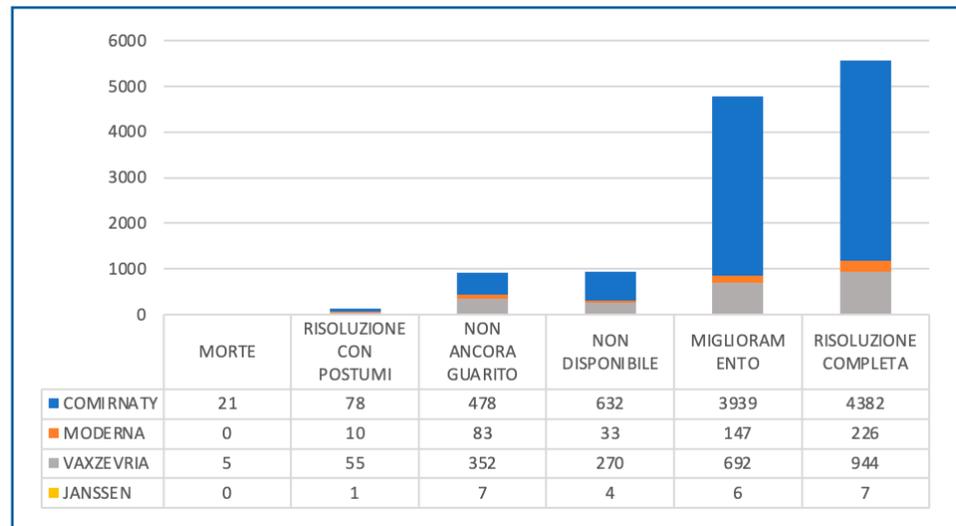


Tabella 8 Percentuali relative ai valori in Figura 21 per ciascun marchio, stratificate per esito.

ESITO	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Morte	0,2	–	0,2	–
Risoluzione con postumi	0,8	2,0	2,4	4,0
Non ancora guarito	5,1	16,6	15,2	28,0
Non disponibile	6,6	6,6	11,7	16,0
Miglioramento	41,3	29,5	29,8	24,0
Risoluzione completa	46,0	45,3	40,7	28,0

La **Tabella 9** presenta in forma analitica e articolata le evidenze sugli esiti, stratificate per brand, riferiti a determinate patologie. Interessante è osservare i decessi legati ad es. a malattie cardiache: 7 (0,07%) per COMIRNATY e 1 (0,04%) per VAXZEVRIA; oppure quelli per patologie del sistema nervoso con rispettivamente 5 (0,05%) COMIRNATY e 1 (0,04%) VAXZEVRIA.

Tabella 9 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC e per esito, per ciascun marchio. Esportazione Saiku - 13/06/2021 18:54 (dati suscettibili di evoluzione temporale).

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Patologie del sistema emolinfopoietico	morte			2	
	miglioramento	21		443	14
	non ancora guarito	10	1	79	9
	non disponibile	2		77	1
	risoluzione completa di ADR	8		339	11
	risoluzione con postumi			7	
Patologie cardiache	morte	1		7	
	miglioramento	28		45	9
	non ancora guarito	25		23	3
	non disponibile	7	2	18	1
	risoluzione completa di ADR	23		157	3
	risoluzione con postumi	3		1	
Malattie congenite familiari e genetiche	miglioramento			1	
	risoluzione completa di ADR				1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	miglioramento	39		83	4
	non ancora guarito	38	1	21	8
	non disponibile	6		16	1
	risoluzione completa di ADR	32		111	3
	risoluzione con postumi	7		5	
Disturbi endocrini	miglioramento			2	
	non ancora guarito			1	
	risoluzione con postumi			1	
Patologie oculari	miglioramento	26		45	5
	non ancora guarito	23		25	3
	non disponibile	2		18	1
	risoluzione completa di ADR	26	1	56	4
	risoluzione con postumi	5		3	
Malattie gastrointestinali	morte			3	
	miglioramento	169	4	726	33
	non ancora guarito	88	1	86	18
	non disponibile	39	1	112	3
	risoluzione completa di ADR	184	1	746	35
	risoluzione con postumi	19		33	4
Disturbi generali e condizioni legate alla sede di somministrazione	morte	3		9	
	miglioramento	573	4	3.418	109
	non ancora guarito	250	1	252	58
	non disponibile	218		401	26
	risoluzione completa di ADR	780	2	3.306	172
	risoluzione con postumi	47	1	51	6
Patologie epatobiliari	miglioramento			1	
	risoluzione con postumi			2	

>>> *Continua*

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Disturbi del sistema immunitario	miglioramento	2		6	1
	non ancora guarito	3		2	1
	non disponibile			4	
	risoluzione completa di ADR	3		32	4
Infezioni e infestazioni	morte			3	
	miglioramento	22		57	5
	non ancora guarito	14	2	22	5
	non disponibile	4		24	
	risoluzione completa di ADR	13		84	3
	risoluzione con postumi	4		7	
Traumatismo, intossicazione e complicazioni procedurali	miglioramento	4		1	
	non ancora guarito	2		3	
	non disponibile	1			
	risoluzione completa di ADR	4		5	1
	risoluzione con postumi	2		1	
Indagini diagnostiche	morte			1	
	miglioramento	37	1	22	2
	non ancora guarito	13		17	3
	non disponibile	2		9	
	risoluzione completa di ADR	24	1	45	3
	risoluzione con postumi	1		2	
Disturbi metabolici e della nutrizione	miglioramento	13		19	6
	non ancora guarito	8		11	3
	non disponibile	1		2	
	risoluzione completa di ADR	15		17	2
	risoluzione con postumi	2		1	1
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	morte			1	
	miglioramento	336	3	1.753	34
	non ancora guarito	142	2	154	19
	non disponibile	98		180	5
	risoluzione completa di ADR	321		1.724	66
	risoluzione con postumi	31		32	1
Neoplasie benigne, maligne e non ben specificate	risoluzione con postumi			1	
Patologie del sistema nervoso	morte	1		5	
	miglioramento	379	3	1.487	44
	non ancora guarito	178	3	169	20
	non disponibile	133	3	227	4
	risoluzione completa di ADR	419	5	2.025	73
	risoluzione con postumi	41	1	45	
Gravidanza, condizioni del bambino e perinatali	non disponibile	1			
	risoluzione completa di ADR			2	
	risoluzione con postumi			1	
Disturbi psichiatrici	morte			1	
	miglioramento	24	1	46	2
	non ancora guarito	13		28	3
	non disponibile	6		13	
	risoluzione completa di ADR	32		188	9
	risoluzione con postumi	4		7	1

>>> *Segue*

>>> *Continua*

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Malattie renali e urinarie	morte			1	
	miglioramento	6		5	1
	non ancora guarito	4		4	1
	non disponibile	2			
	risoluzione completa di ADR	3		10	
	risoluzione con postumi			1	1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	miglioramento	7		8	
	non ancora guarito	5		10	
	non disponibile	2		4	
	risoluzione completa di ADR	7		20	2
Malattie respiratorie e toraciche	morte	1		2	
	miglioramento	53	1	99	14
	non ancora guarito	42		50	6
	non disponibile	9		30	
	risoluzione completa di ADR	48		143	10
	risoluzione con postumi	8	1	8	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	morte			1	
	miglioramento	80		155	33
	non ancora guarito	58		69	16
	non disponibile	20		56	7
	risoluzione completa di ADR	72	1	322	35
	risoluzione con postumi	9		6	2
Circostanze sociali	miglioramento	1			
Procedure mediche e chirurgiche	miglioramento	1		1	
	non disponibile			2	
Disturbi vascolari	morte	1		1	
	miglioramento	33	3	59	4
	non ancora guarito	35		32	7
	non disponibile	19	1	19	2
	risoluzione completa di ADR	25		77	9
	risoluzione con postumi	2		3	1

Discussione

Il presente lavoro ha esaminato le segnalazioni spontanee di ADR aventi come farmaco sospetto uno dei quattro vaccini anti-COVID-19 approvati, raccolte dalla banca dati del CRFV del Veneto e depositate come dati amministrativi, nel periodo di inizio della campagna vaccinale italiana dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021, utilizzando metodologie descrittive e osservazionali. Sono state valutate complessivamente 12370 schede di segnalazione [15].

Mentre, in condizioni non emergenziali, il monitoraggio della sicurezza dei farmaci è continuativo e si sviluppa su un orizzonte temporale ampio, questa indagine si è posta l'obiettivo di fornire valutazioni comparative sui diversi vaccini in un periodo di tempo limitato, ma caratterizzato da una forte attenzione alla tollerabilità di questi nuovi prodotti. Sono state analizzate le caratteristiche demografiche del paziente a cui è occorso l'evento avverso, come l'età o il sesso, e gli aspetti clinici delle ADR, quali gravità, organo o apparato interessato ed esito. I dati ottenuti vanno interpretati prestando attenzione al fatto che i vari brand sono stati approvati con tempistiche diverse [16]. Le prime osservazioni evidenziano che ci sono marchi, quali COMIRNATY o VAXZEVRIA, con un tasso di segnalazione più alto rispetto agli altri due vaccini. Ciò riflette, in parte, le diverse date di autorizzazione concesse dalle Agenzie Regolatorie. Inoltre, i

primi mesi della campagna vaccinale hanno conosciuto un ampio interesse mediatico, che è coinciso con un forte tasso di segnalazione per tutti i marchi; inoltre è noto che ogni farmaco che entra nel mercato incontra un periodo iniziale di *over-reporting*. L'andamento del tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate complessivamente, mostra una riduzione e stabilizzazione della curva sia per le segnalazioni gravi che non gravi, a conferma della tendenza generale.

È interessante notare l'elevato tasso con il quale le donne sono soggetto/oggetto di segnalazione rispetto agli uomini, evidenza comune a tutti i brand. Le differenze sono così rilevanti che difficilmente possono essere spiegate con aspetti psicologici legati alla maggiore sensibilità delle donne al proprio fisico, o al fatto che la maggior parte del personale sanitario vaccinato nei primi tempi fosse di sesso femminile [17]. La spiegazione richiederebbe ulteriori approfondimenti che potrebbero trovare ipotesi in una diversa predisposizione biologica a reazioni avverse, come nei polimorfismi genetici di genere [18].

Dall'indagine sull'età, emerge che, la fascia che registra il maggior numero di segnalazioni di ADR, è quella degli adulti in età lavorativa. Sorprendentemente, gli anziani, che sono stati vaccinati prima, e quindi con una platea più ampia, coinvolge solo il 10% circa delle segnalazioni. Le osservazioni fatte sull'età in termini complessivi, sono valide anche per i singoli brand, e parimenti meriterebbero di essere approfondite in studi futuri.

La fase successiva di analisi ha preso in esame la gravità delle ADR; i dati mostrano che il 95% circa delle segnalazioni sono non gravi, in linea con quanto atteso dai risultati sulla sicurezza degli studi clinici precedenti alla commercializzazione dei vaccini anti-COVID-19. Le percentuali di segnalazioni gravi oscillano tra il 10,7% di VAXZEVRIA e il 3,9% di COMIRNATY. Tra i criteri di gravità consideriamo le segnalazioni relative ai decessi, che costituiscono il 3,9% del totale delle segnalazioni gravi; queste esprimono una correlazione temporale non l'evidenza di un nesso causale; infatti molti dei decessi hanno coinvolto anziani o persone già compromesse da altre patologie. Rilevante numericamente il dato relativo ai ricoveri con una percentuale del 21,2% su tutte le segnalazioni gravi.

Analizzando le segnalazioni in base alle SOC, i "disturbi generali e in sede di somministrazione", i "disturbi del sistema nervoso", i "disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo" e i "disturbi cardiaci e vascolari" sono i più riportati. In questo caso, i marchi studiati contribuiscono in modo diverso ai dati complessivi. Si può presumere che ciò possa essere associato alla diversa tecnologia di produzione farmaceutica, in relazione all'impianto biotecnologico su cui si basa la realizzazione dei quattro vaccini, secondo una piattaforma mRNA o DNA; ma anche in riferimento alle possibili differenze nei meccanismi o nelle cinetiche d'azione; oppure ai differenti vettori impiegati ad esempio adeno-virale o liposomiale, a suffragare la diversità dei dati osservati. Come per gli altri elementi in esame, saranno necessari ulteriori studi di carattere sperimentale.

In merito all'analisi sugli esiti, i risultati confermano la sicurezza dei vaccini. La percentuale di esiti più rappresentativa, infatti, è la "risoluzione completa" (45%) seguita dal "miglioramento" (40%). Percentuali inferiori si osservano per il "decesso" (0,2%) e la "risoluzione con postumi" (1,2%).

Questi risultati presi nel loro insieme confermano quanto rilevato dai rapporti AIFA in cui, mensilmente, vengono raccolti tutti i dati delle segnalazioni spontanee su base nazionale. Emergono infatti significative somiglianze, in particolare con le osservazioni su sesso ed età, nonché sulle classi di sistemi/apparati/organi maggiormente coinvolti, ma soprattutto rassicurano i pazienti e la comunità scientifica sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Per estendere la discussione, ci si richiama alla passività del sistema di segnalazione spontanea: il report di una ADR è un'azione volontaria, il che impone un certo grado di arbitrarietà nella descrizione e nella tipizzazione dei dati. Infatti, non sono disponibili strumenti oggettivi per omologare il campione di popolazione, nel senso che diversamente dai trials clinici, dove il campione di popolazione oggetto di studio viene scelto secondo criteri omogenei, le segnalazioni su base spontanea non godono di questa omogeneità. Inoltre, le variabili oggetto di interesse e le diverse ipotesi formulate

possono presentare elementi di confondimento statistico o di distorsione, che sono caratteristiche note nella segnalazione spontanea [19].

Esistono differenze significative tra i diversi gruppi di popolazione che segnalano sia per quanto riguarda la formazione e la competenza sanitaria, sia per la propensione a segnalare eventi avversi da farmaci. Se, ad esempio, si presume che gli anziani siano meno propensi a segnalare, squilibri significativi si possono osservare anche sulla base del fatto che la segnalazione provenga da personale medico, infermieristico o altro personale sanitario. Quando una reazione avversa è prevista, per un certo tipo di farmaco o vaccino, è difficile che un operatore sanitario faccia una segnalazione, mentre invece segnalerà una reazione considerata non nota; diversamente un cittadino/paziente che ignora questi aspetti farà la segnalazione a prescindere [20]. Inoltre tra il personale sanitario le segnalazioni raccolte si diversificano per provenienza, non solo come documento digitalizzato o cartaceo (ancora presente seppure in piccola misura), ma per la struttura che le invia. Segnalazioni giungono dal SIAVR (Sistema Informativo Anagrafe Vaccinazioni), dalle strutture ospedaliere, dai Medici di Medicina Generale, da infermieri, da farmacisti o altro tipo di personale medico.

Infine, i dati raccolti in questo studio potrebbero rappresentare una interessante base di partenza per ulteriori studi in ambiti metabolici, genetici o biochimici che, supportati da evidenze sperimentali, potrebbero portare a formulare ipotesi sulla diversa sensibilità di genere, d'età, o a spiegare le differenti patologie emerse nelle classi d'organo, rispetto ai vaccini in uso.

Conclusioni

A pochi mesi dall'inizio della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, è stato possibile raccogliere, a livello regionale un numero apprezzabile di dati, per monitorare la sicurezza *post-marketing* dei vaccini di immunizzazione contro SARS-CoV-2. Questi, approvati per l'uso in emergenza in diversi Paesi, dopo pochi mesi hanno avuto autorizzazione all'immissione in commercio condizionata in UE, sotto la supervisione dell'EMA. Il numero assoluto di dati, derivato da segnalazioni spontanee e ottenute tramite VigiFarmaco, VigiCovid, e dalla RNF dal CRFV del Veneto è stato molto consistente.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di studiare e descrivere, secondo un definito piano di analisi, i dati di natura demografica e sanitaria raccolti in Veneto dal 27 dicembre 2020, data simbolica di inizio della campagna vaccinale in Europa, fino al 31 maggio 2021, osservandone l'andamento e caratterizzandone, dove possibile, le frequenze complessive e per sesso, età, organo/apparato coinvolto, gravità ed esito delle ADR, per tutte le segnalazioni o stratificando per i diversi vaccini.

Complessivamente, è emerso che le segnalazioni gravi (5,4%) costituiscono una piccola percentuale rispetto alle segnalazioni non gravi, indipendentemente dalla tecnologia di produzione del vaccino e quindi dai marchi. I decessi rappresentano meno del 4% delle segnalazioni gravi. La tipologia di ADR maggiormente segnalata è riferibile alle condizioni generali e ai disturbi al sito di somministrazione (più di 2 su 3 segnalazioni analizzate), seguita dai "disturbi del sistema nervoso" (quasi 1 su 2) e dai "disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo", differenziandosi per i diversi brand. I dati rispecchiano quanto atteso dagli studi clinici antecedenti la commercializzazione. È emerso inoltre un elevato tasso di segnalazioni che ha coinvolto soggetti di sesso femminile (78,4%) e gli adulti (89,4%).

Si è notato nei primi mesi di avvio della campagna di vaccinazione un certo fenomeno di over reporting che è andato progressivamente riducendosi. Si sono tuttavia mantenute stabili le frequenze percentuali tra segnalazioni gravi e non gravi e tra i due sessi e tra le fasce di età.

In sintesi l'analisi ha confermato i dati attesi dalle sperimentazioni cliniche precedenti la commercializzazione e, di fatto, per i diversi brand, la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Bibliografia

- [1] Andersen KG, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26: 450-455.
- [2] World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs Sustainable Development Goals. WHO. 2021.
- [3] Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 77-98.
- [4] Hoffman M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Elsevier*. 2020; 181: 1-10.
- [5] Kalikò K, et al. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*. 2020; 23: 5165-5175.
- [6] Mullard A. Flooded by the torrent: the COVID-19 drug pipeline. *Elsevier*. 2020; 395: 1245-1246.
- [7] European Medicines Agency (EMA). Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. (Version 4) 04/02/2021.
- [8] AIFA Rapporto sulla sorveglianza dei Vaccini COVID-19 27/12/20 26/04/21. Ufficio gestione dei segnali - Ufficio di farmacovigilanza - Area Vigilanza Post Marketing; Aprile 2021.
- [9] AIFA Rapporto sulla sorveglianza dei Vaccini COVID-19 27/12/20 26/05/21. Ufficio gestione dei segnali - Ufficio di farmacovigilanza - Area Vigilanza Post Marketing; Maggio 2021.
- [10] Magro L, et al. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *F. in Pharmacology*. 2021; 11: 1-9.
- [11] Zannoni G, et al. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: time for unifying efforts. *Elsevier J. Vaccine*. 2009; 27: 3376-3338.
- [12] Arzenton E, et al. Automatic encoding of ADRS in Italian spontaneous reporting system. Contribution to Meeting Pharmacovigilance without Borders. 2018. Genève Swiss. November 30: 1250.
- [13] ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider. 2016.
- [14] Combi C, et al. From narrative descriptions to MedDRA: automatically encoding adverse drug reactions. *Elsevier. Journal of Biomedical Informatics*. 2018; 84: 184-199.
- [15] Menni C, et al. Vaccine side effects and SARS-CoV2 infection after vaccination in users of the Covid Symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet*. 2021; 21: 939-949.
- [16] Linton NM, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J. of Clin Medicine*. 2020; 9(2): 538.
- [17] Furman BLS, et al. Sex Chromosome Evolution: So Many Exceptions to the Rules. *Genome Biology and Evolution*. 2020; 12 (6): 750-763.
- [18] Geodakyan VA. Evolutionary chromosomes and evolutionary sex dimorphism. *Biology Bulletin*. 2000; 27(2): 99-113.
- [19] Franco F, et al. Confounding: a bias in the estimation of the effects of exposure to health outcome. *GTND*. 2018; 30(3-4): 216-218.
- [20] Lavezzo E. et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Imperial College COVID-19 Response Team *Nature*. 2020; 584: 425-429.

Ringraziamenti

Un doveroso grazie al team di operatori del CRFV di Verona, per la collaborazione nello svolgimento del presente studio.

Un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Elena Tragni, curatrice del Master, Università Statale di Milano, per la paziente e puntuale assistenza.