



PROGETTO MULTIREGIONALE FARO: SORVEGLIANZA VACCINALE E ANALISI DELLE SEGNALAZIONI PERVENUTE IN LOMBARDIA DA GENNAIO 2021 A DICEMBRE 2021

Multiregional FARO project: vaccine surveillance and analysis of reports received in Lombardy from January 2021 to December 2021

Rosaria Manfredi, Silvia Pagani, Giuditta Violetta Vighi, Giuseppe Danilo Vighi

Keywords

COVID vaccines
AEFI
multiregional project
data analysis

Abstract

Background Mass vaccination against SARS-CoV-2 emphasized the need to collect and analyze the massive amount of vaccination data. In Italy, the Italian Medicine Agency (AIFA) financed projects to promote active pharmacovigilance on the territory, like the multiregional project of pharmacovigilance "FARO" that involves four Italian regions: Lombardy, Piedmont, Emilia-Romagna, and Tuscany.

Aim The purpose of this study was to review spontaneous adverse drug reactions (ADRs), and analyze them in order to evaluate the trend of reports in Lombardy after vaccine administration, from January 2021 to December 2021. The second part of the study is focused on the analysis of the adverse event of special interest that involved myocarditis and pericarditis, that European Medication Agency (EMA) and the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) have placed on the priority list of adverse events of special interest to be monitored in both pre- and post-marketing of COVID-19 vaccines.

Methods The population under study from the FARO project enclosed all patients (including children, elderly, pregnant/breastfeeding women) who were hospitalized and who developed an ADR, both because of therapies started at home and during hospitalization. Spontaneous ADRs were collected in FARO platform, and they stratified by region. The reports referring to the Lombardy region were further subdivided, using an Excel spreadsheet, according to the gender of the person involved in the ADR, the age and severity of the report received. Then data from Adverse Event Following Immunization (AEFI) reports, collected by the FARO project portal, have been analyzed and compared with national data.

Results This study shows a higher prevalence of suspected adverse reactions for female sex, and it demonstrates that the most involved age group in ADR reports is 18-65 years. Moreover, the vaccine that recorded the highest number of reports in the entire year of 2021 was Comirnaty.

Conclusions This activity allowed to define a regional vaccination trend that was compared to the national trend, showing that results are in line with Italian framework during massive vaccination in 2021. This study confirms the importance of constant pharmacovigilance monitoring of all the events, including very rare events, in Italy and Europe.

Introduzione

I vaccini rappresentano una delle principali risorse in termini di salute pubblica ed individuale, per il loro rilevante impatto non solo sulla prevenzione di numerose malattie infettive, ma anche sullo stato di salute generale della popolazione [1]. Nel corso del tempo, infatti, questi medicinali hanno contribuito alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile, ed alla riduzione della diffusione (fino all'eradicazione, come nel caso del vaiolo) di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i vaccini possono essere considerati un *“gruppo eterogeneo di prodotti medicinali biologici destinati alla profilassi delle malattie infettive trasmissibili e non, contenenti antigeni selezionati in grado di indurre una risposta immunitaria specifica verso agenti patogeni o sostanze da essi prodotti, che risultano rilevanti nella patogenesi della malattia”*.

Il concetto di eterogeneità è riferito alla diversa composizione dei vaccini, sia per i costituenti in grado di provocare la risposta immunitaria, sia in base agli adiuvanti della risposta stessa e agli eccipienti e conservanti necessari alla stabilità del vaccino. In base alla loro composizione, i vaccini si distinguono in [2]:

1. Vaccini inattivati
2. Vaccini vivi-attenuati
3. Vaccini messaggeri a RNA (mRNA)
4. Vaccini a subunità, ricombinanti, polisaccaridi e coniugati
5. Vaccini tossoidi
6. Vaccini a vettore virale

La vaccinovigilanza è l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization*, AEFI). In termini più ampi, la farmacovigilanza e la vaccinovigilanza rappresentano un insieme complesso di attività finalizzate a valutare, in maniera continuativa, tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti medicinali e ad accertare che il rapporto beneficio/rischio (B/R) si mantenga favorevole nel corso del tempo [1]. La vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente l'efficacia e la tollerabilità.

Per AEFI si intende qualsiasi evento medico spiacevole conseguente all'immunizzazione, dove non necessariamente il termine “immunizzazione”, utilizzato in queste definizioni, significa l'uso di un vaccino ai fini dell'immunizzazione degli individui. L'uso comprende tutti i processi che si verificano dopo che un prodotto vaccinale ha lasciato il sito di produzione/imballaggio, manipolazione, prescrizione e somministrazione dello stesso.

Un AEFI può essere classificato come:

1. Dipendente dal vaccino, provocato o precipitato dal vaccino a causa di una o più delle sue proprietà intrinseche.
2. Correlato ad un difetto di qualità del vaccino, causato o precipitato dal vaccino, dovuto ad un difetto di produzione o del dispositivo fornito dal produttore per la somministrazione (es. contaminazione).
3. Correlato ad un errore di somministrazione, dovuto all'uso inappropriato di un vaccino, sia in termini di prescrizione che di somministrazione e perciò, per sua natura, prevenibile (es. conservazione errata, controindicazioni non osservate, errori nella ricostituzione).
4. Correlato all'ansia, una reazione riconducibile ad ansia per la vaccinazione.
5. Reazione coincidente, dovuta a una causa diversa dal vaccino, errore di somministrazione o ansia, ma che avviene in un tempo vicino alla vaccinazione (es. insorgenza di una patologia età-correlata).

La segnalazione spontanea di un AEFI è il primo passo per assicurare che i prodotti vaccinali siano sicuri e possano essere somministrati in tranquillità. Le SAR (*Severe Adverse Reaction*) ovvero le reazioni gravi successive all'immunizzazione sono estremamente rare, per questo molti Paesi hanno unito le forze per inserire i propri dati sugli AEFI in un database comune globale. Il database è gestito dal programma per

il monitoraggio internazionale dei farmaci (*Programme for International Drug Monitoring*) dell'OMS.

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e gli Stati membri hanno programmato scrupolosamente le attività di monitoraggio dei vaccini anti-COVID-19, dal momento che si prevedeva una somministrazione a un'ampia fascia di popolazione e in un breve arco temporale. Da qui è derivata la necessità di un monitoraggio proattivo e di una comunicazione efficace a medici e pazienti, in modo da poter informare tempestivamente sugli eventuali rischi e sulle relative precauzioni da adottare per gestirli e minimizzarli. La presenza di progetti di farmacovigilanza attiva, all'interno del sistema sanitario regionale, ha contribuito al mantenimento di una rete ospedaliera strutturata e collaborativa. Uno di tali progetti è il progetto FARO "*Farmacovigilanza in Ospedale: rete ospedaliera di monitoraggio e prevenzione delle reazioni avverse per la promozione dell'uso sicuro dei farmaci*" che coinvolge le regioni Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna e Toscana.

Gli obiettivi primari del progetto FARO sono:

1. L'analisi dell'epidemiologia delle ADR che per percorsi diversi vengono a contatto con l'ospedale attraverso un progetto di farmacovigilanza proattiva con approfondimento per le reazioni avverse prevenibili.
2. Il miglioramento della qualità della segnalazione, consentendo, grazie ai monitor ed alla collaborazione multidisciplinare dei diversi specialisti coinvolti, di ottenere tutte le informazioni disponibili e necessarie per una completa valutazione di 'causality assesment' e per la valutazione di analisi dei segnali.
3. Il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'utilizzo delle terapie innovative e all'approfondimento degli aspetti inerenti alla gestione delle misure del rischio per i farmaci innovativi.
4. Il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'inappropriatezza prescrittiva e alla mancata aderenza della terapia.

L'obiettivo secondario è lo sviluppo di strategie di farmacovigilanza proattiva partendo dalle informazioni recuperate attraverso la raccolta delle reazioni avverse prevenibili, così da poter prevenire, in buona misura, tali reazioni.

La popolazione in studio dal progetto FARO comprende tutti i pazienti (inclusi bambini, anziani, donne in gravidanza/allattamento) che entrano in contatto con un percorso ospedaliero e che manifestano ADR, sia a causa di terapie iniziate a domicilio che durante il ricovero.

L'obiettivo principale di questa analisi è stato quello di elaborare i casi, analizzarli e valutare la somministrazione dei vaccini in Lombardia al fine di avere un'ampia visione della sorveglianza vaccinale lombarda. Il *network* FARO collabora con un team di qualità al fine di garantire l'accuratezza di tutte le informazioni presentate nei casi. Questa attività ha permesso di definire un trend regionale che è stato messo a confronto con il trend di vaccinazione nazionale.

Metodi

Progetto FARO

Le schede pervenute all'applicativo FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 sono state analizzate, estratte e filtrate per le vaccinazioni effettuate nella sola regione Lombardia. I vaccini per i quali sono pervenute le segnalazioni sono:

- **Comirnaty (Pfizer/BioNTech)**, vaccino a mRNA autorizzato il 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020;
- **Spikevax (Moderna)**, vaccino a mRNA autorizzato il 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;
- **Vaxzevria (AstraZeneca)**, vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato il 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;
- **COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag)**, vaccino a vettore virale autorizzato il 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021.

Le segnalazioni di AEFI pervenute hanno un proprio peso in relazione alla gravità del danno provocato [3]. Una reazione è definita grave quando:

1. è fatale,
2. ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione,

3. ha provocato invalidità grave o permanente,
4. ha messo in pericolo la vita del paziente,
5. ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita in seguito all'esposizione durante la gravidanza,
6. ha portato a una condizione clinicamente rilevante.

Le segnalazioni spontanee di AEFI effettuate da medici, operatori sanitari o pazienti sono state inviate online sulla piattaforma informatica Vigifarmaco. In alternativa, il segnalatore poteva compilare un modulo cartaceo e inviarlo via posta (o fax) al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza. Il monitor FARO ha validato ed inviato le schede di segnalazione pervenute in RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza) attraverso Vigifarmaco. Una volta che tali segnalazioni sono state elaborate dalla RNF ed è stato attribuito un codice ministeriale, è stato possibile trasferirle nell'applicativo del progetto FARO utilizzando il file xml appositamente creato da Vigifarmaco e presente in RNF. L'RNF garantiva la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee ed era coinvolta in un *network* che comprende l'AIFA, le regioni, le province autonome di Trento e Bolzano, le unità sanitarie locali, gli ospedali, gli istituti di ricerca e cura a carattere scientifico e le industrie farmaceutiche. Questa collaborazione ha comportato una condivisione di dati preziosi per valutare AEFI molto rari che non potrebbero essere studiati usando solo i dati derivanti da un'area geografica limitata o usando un campione ristretto [1].

È stato possibile anche inserire una nuova ADR direttamente sull'applicativo FARO compilando le apposite sezioni (**Figura 1**):

- Dati anagrafici
- Reazione avversa
- Malattie precedenti
- Esami di laboratorio
- Pregresse reazioni
- Farmaci concomitanti
- Altre sostanze
- Dati follow-up
- Dati segnalatore
- Indice di Schumock

Figura 1 Schermata di input sull'applicativo FARO.

Nella sezione dedicata alla “reazione avversa” è stato possibile ricercare tutti i termini MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), relativi alla vaccinazione, scrivendo “%vaccin” (**Figura 2**). Il simbolo “%” ha permesso di fare una ricerca generale del miglior termine di interesse.

Una volta inserite tutte le informazioni nella sezione sospetta “SM/PA” (Specialità Medicinale/Principio Attivo) sono state indicate le specifiche del vaccino (**Figura 3**). Il medicinale doveva essere incluso e, qualora non fosse stato presente nell'elenco dei medicinali, doveva essere aggiunto tramite il pulsante di aiuto. Per segnalare le

FARO Aiuto Immagini Gresif Esci Buongiorno

Dati anagrafici **Reazione avversa** Malattie precedenti Esami laboratorio Pregresse reazioni SM/PA sospetti* SM/PA concomitanti Altre sostanze Dati followup Dati segnalatore Indice Schumock

prontosoccorso

Data di accesso al PS **codice triage**

Pregresso accesso a PS per la reazione in corso

Motivo di accesso al PS (meddra)

Cerca il termine meddra

%vaccin

- Allergia a vaccino <- Allergia a vaccino <- Disturbi del sistema immunitario
- Allergia al latte vaccino <- Allergia al latte <- Disturbi del sistema immunitario
- Ascesso in sede di vaccinazione <- Ascesso in sede di vaccinazione <- Infezioni ed infestazioni
- Ascesso sterile in sede di vaccinazione <- Ascesso sterile in sede di vaccinazione <- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Reazione avversa

Figura 2 Sezione reazioni avverse sull'applicativo FARO.

Inserisci SM/PA sospetti

Specialità medicinale * Principio attivo ○

Specialità medicinale *

Numero dose/richiamo Ora somministrazione Uso

Letto (solo biologici) Data Scadenza

Luogo Vaccinazione Altro Luogo (solo per biologici)

Azioni intraprese

Farmaco biosimilare

La reazione è migliorata dopo la sospensione del farmaco?

Attribuzione d'ufficio

La somministrazione è stata ripresa?

Ricomparsa dei sintomi dopo la risomministrazione?

Indicare se la reazione osservata deriva da

Dosaggio Unità di misura Per

Frequenza di somministrazione Via di somministrazione

Data inizio terapia Data fine terapia

Periodo

Indicazione terapeutica

Chiedi Aggiungi

Luogo Vaccinazione

Altro Luogo (solo per biologici)

- A.S.L.
- STUDIO PRIVATO
- SCUOLA
- Altro
- A.O.
- I.R.C.C.S.

Indicare se la reazione osservata deriva da

- Farmaci sospetti interagenti**
- Abuso/Usò Improprio
- Off Label
- Esposizione professionale
- Overdose
- Errore terapeutico

Figura 3 Sezione dedicate ai vaccini sull'applicativo FARO.

reazioni avverse ai vaccini, è stato necessario indicare anche il momento della somministrazione e il numero di dose (I, II o booster) (**Figura 3**). Inoltre, per i vaccini e i farmaci biologici occorre specificare il lotto e la data di scadenza. Quando i dati non erano disponibili, ciò doveva essere indicato nel campo nota della segnalazione. Era fondamentale inserire l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione era possibile individuare spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che poteva effettivamente essere un aspetto della patologia trattata. Le indicazioni dovevano essere riportate con precisione, tenendo conto della classificazione internazionale delle malattie (ICD-9). Le reazioni sono state raccolte nella piattaforma FARO e stratificate per regione. Le segnalazioni riferite alla regione Lombardia sono state ulteriormente suddivise, utilizzando un foglio di calcolo Excel, in base al sesso della persona coinvolta nell'ADR, all'età e alla gravità della segnalazione ricevuta.

Risultati

Nel periodo che va da gennaio 2021 a dicembre 2021 sono state analizzate nel complesso 1507 segnalazioni riferite alla regione Lombardia.

Il vaccino Comirnaty ha registrato il più alto numero di segnalazioni (N=1026) rispetto al vaccino Janssen che ha registrato un numero più basso di segnalazioni (N=28) (**Figura 4**).

Sulla base dei dati raccolti sull'applicativo FARO e sulla base di una precedente definizione di gravità, si può dedurre che il 32% delle segnalazioni di reazioni avverse è grave (**Figura 5**).

La distribuzione in base al sesso di sospetta reazione avversa mostra una maggiore prevalenza del sesso femminile (70,45%, **Figura 6**).

Le segnalazioni analizzate sono state stratificate in base al *range* d'età e al sesso. La fascia d'età maggiormente coinvolta nelle segnalazioni di ADR è quella tra i 18-65 anni con un totale di 1195 (comprese 2 segnalazioni di cui non si è precisato il sesso) pervenute per la regione Lombardia, seguita dalla fascia d'età >65 anni con 253 segnalazioni (comprese 2 segnalazioni di cui non si è precisato il sesso) (**Figura 7**).

Le reazioni ricevute sulla piattaforma FARO sono state raggruppate per SOC (*Systemic Organ Class*) in base alla classificazione MedDRA. Gli AEFI più frequenti riguardano le patologie sistemiche e le condizioni relative alla sede di somministrazione con 1033 segnalazioni complessive, di cui solo 27,3% è considerato grave (**Tabella 1**). Meno frequenti, ma di maggiore gravità sono le patologie che coinvolgono il sistema nervoso

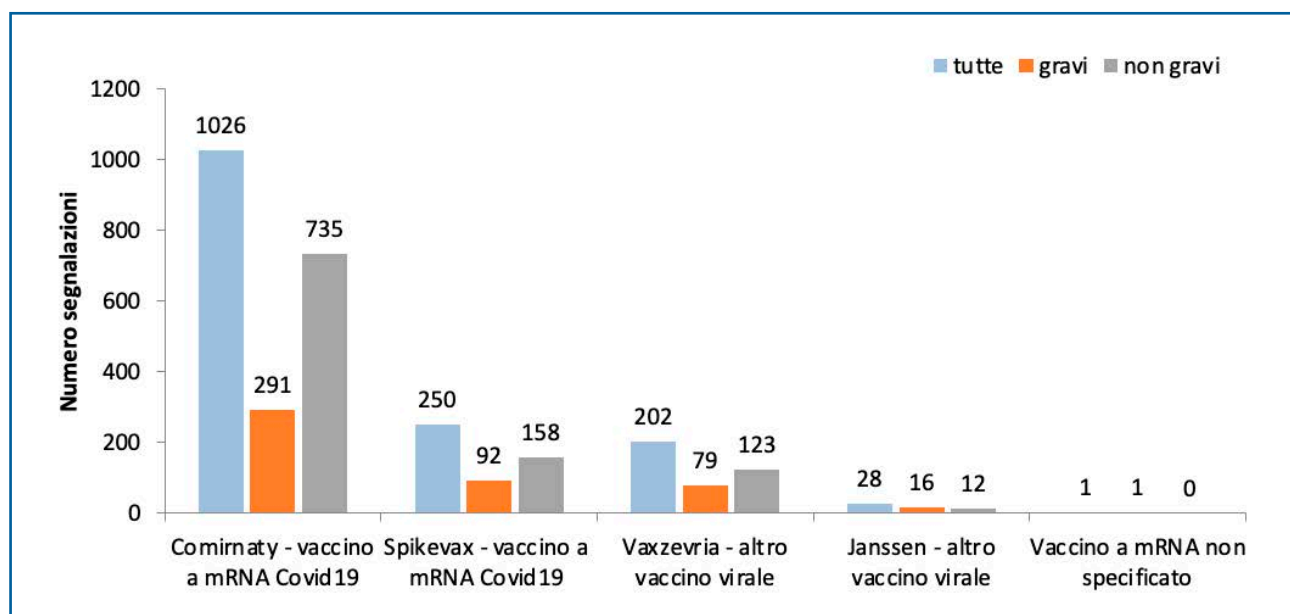


Figura 4 Numerosità delle segnalazioni raccolte dalla piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

(N=654; 40,7%). Ancor meno frequenti, ma tra le quali troviamo reazioni avverse gravi (31,41%) sono le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Successivamente si sono classificate le patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.

Figura 5 Segnalazioni di AEFI suddivise in base alla gravità, da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

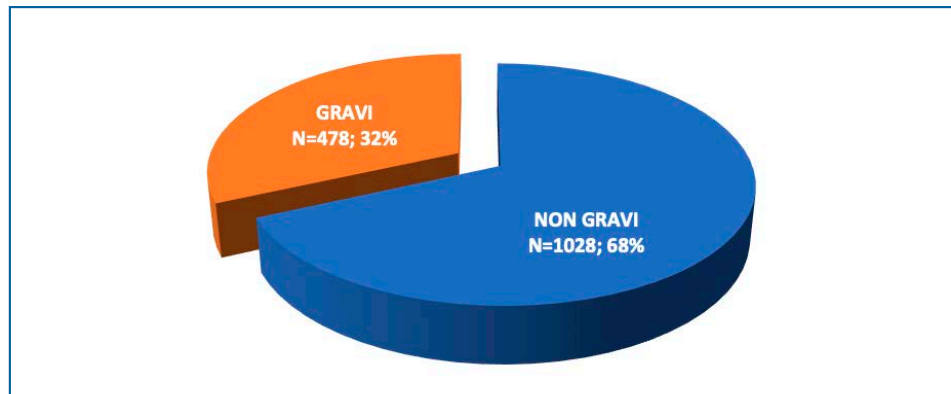


Figura 6 Segnalazioni raccolte dalla piattaforma FARO distribuite in base al sesso nel periodo da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

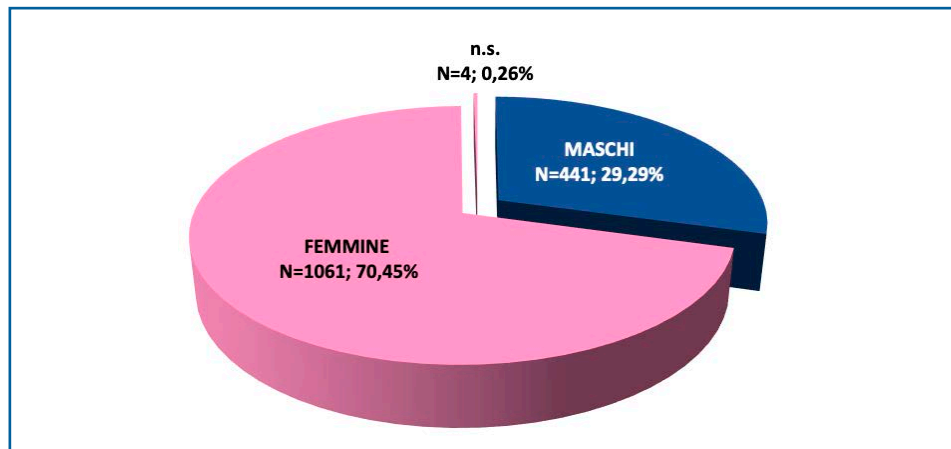


Figura 7 Numerosità delle segnalazioni ADR raccolte dalla piattaforma FARO distribuite per fascia d'età e sesso da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

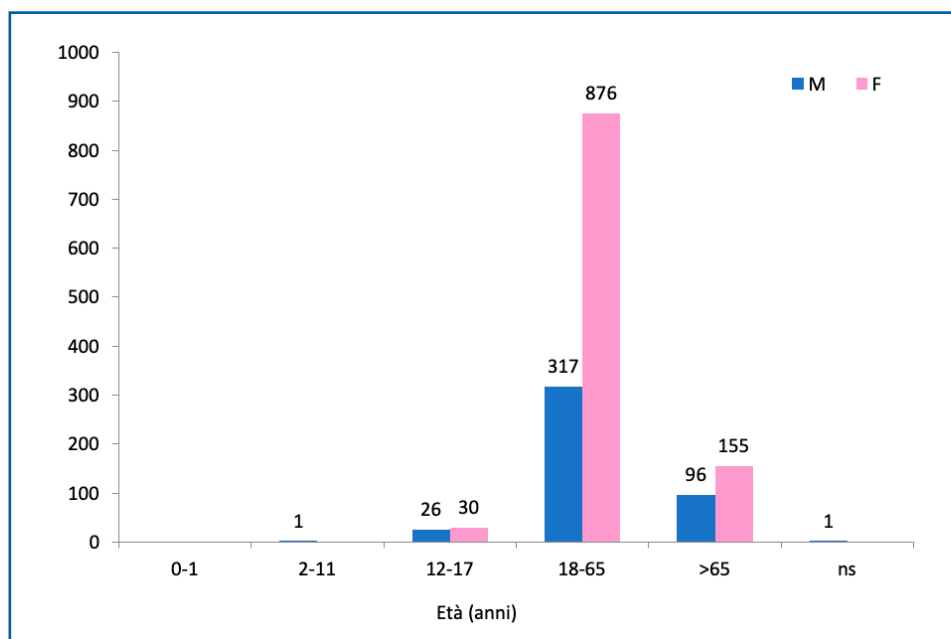


Tabella 1 Distribuzione degli eventi avversi raccolti dalla piattaforma FARO dopo vaccinazione in base alla classe sistemico-organica (SOC) e alla gravità, da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

SOC	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1.033	27,30	72,70
Patologie del sistema nervoso	654	40,67	59,33
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	398	31,41	68,59
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	379	22,69	77,31
Patologie gastrointestinali	365	37,53	62,47
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	189	54,50	45,50
Patologie vascolari	149	49,66	50,34
Patologie del sistema emolinfopoietico	113	26,55	73,45
Patologie cardiache	84	58,33	41,67
Procedure mediche e chirurgiche	60	23,33	76,67
Patologie dell'orecchio e del labirinto	58	41,38	58,62
Patologie dell'occhio	54	38,89	61,11
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	50	42,00	58,00
Disturbi psichiatrici	40	47,50	52,50
Infezioni ed infestazioni	35	34,29	65,71
Disturbi del sistema immunitario	27	77,78	22,22
Esami diagnostici	27	59,26	40,74
Patologie renali e urinarie	18	72,22	27,78
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	13	0,00	100,00
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10	60,00	40,00
Patologie endocrine	3	0,00	100,00
Circostanze sociali	3	100,00	0,00
Patologie congenite, familiari e genetiche	1	100,00	0,00
Totale**	3.763		

(*) = Sul totale del termine corrispondente.

(**) = Ogni segnalazione può contenere uno o più PT appartenenti alla stessa SOC.

Gli eventi avversi, espressi come PT (*Preferred Term*) più frequentemente segnalati per i vaccini Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria e Janssen sono stati piressia, cefalea e astenia. I PT sono stati classificati in questo ordine indipendentemente dalla fascia d'età, dal sesso e dal nesso di causalità (**Tabella 2**).

Tabella 2 Primi 24 PT (*Preferred Term*) maggiormente segnalati nella piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Piressia	305	23,28	76,72
Cefalea	238	28,99	71,01
Astenia	163	28,83	71,17
Parestesia	130	40,77	59,23
Dolore toracico	108	58,33	41,67
Mialgia	102	13,73	86,27
Nausea	98	25,51	74,49
Orticaria	92	41,30	58,70
Linfadenopatia	84	10,71	89,29
Artralgia	83	18,07	81,93
Dolore agli arti	81	23,46	76,54
Prurito	65	26,15	73,85
Brividi	63	12,70	87,30

>>> Segue

>>> *Continua*

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Eritema	63	26,98	73,02
Malessere	63	33,33	66,67
Immunizzazione	59	22,03	77,97
Vomito	57	50,88	49,12
Dispnea	56	51,79	48,21
Dolore in sede di iniezione	56	8,93	91,07
Vertigine	45	40,00	60,00
Eruzione cutanea	41	26,83	73,17
Diarrea	37	27,03	72,97
Dolore addominale superiore	35	54,29	45,71
Affaticamento	35	11,43	88,57

(*) = Sul totale del termine corrispondente

Data l'attenzione delle Agenzie Regolatorie sugli eventi quali miocarditi e pericarditi, in **Tabella 3** vengono riportate le numerosità per questi eventi avversi gravi raccolte dalla piattaforma FARO.

Tabella 3 Numerosità delle segnalazioni di pericardite, miopericardite, versamento pericardico e pericardite virale raccolte dalla piattaforma FARO da gennaio 2021 a dicembre 2021 in regione Lombardia.

PT	TUTTI	% GRAVI*	% NON GRAVI*
Pericardite	7	85,71	14,29
Miopericardite	7	100,00	0,00
Versamento pericardico	1	100,00	
Pericardite virale	1	100,00	

(*) = Sul totale del termine corrispondente

Discussione

Dopo la progettazione di un farmaco, di cui si è chiarito il meccanismo d'azione attraverso studi preclinici, si procede verso la sperimentazione clinica con l'obiettivo di valutarne la sicurezza e l'efficacia del farmaco. L'ultima fase di sperimentazione, la fase 3, valuta il farmaco in un campione composto da centinaia a migliaia di partecipanti, ma trattandosi comunque di un numero limitato di soggetti, è necessario vigilare sul farmaco anche a seguito della sua commercializzazione. È quindi fondamentale che la sicurezza del farmaco stesso sia monitorata dopo la sua commercializzazione, quando lo si somministra a una popolazione più ampia e in un contesto di pratica clinica reale. La farmacovigilanza e i progetti attivi in ospedale, come il progetto multiregionale FARO, hanno l'obiettivo di monitorare prevalentemente le ADR prevenibili.

Nel 2021, all'inizio della prima vaccinazione con vaccini contro la SARS-CoV-2, era necessario attuare un'ulteriore sorveglianza sulla loro sicurezza. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'andamento delle segnalazioni in Lombardia per l'intero anno 2021. Le segnalazioni trasferite alla RNF sono state inviate dai monitor FARO all'applicazione informatica del progetto e sono state elaborate prendendo in considerazione le ADR complessive pervenute su Vigifarmaco senza stratificarle per numero di dosi.

Il presente studio mostra la frequenza delle segnalazioni per reazione avverse, stratificate per sesso, dopo la prima e la seconda dose della vaccinazione in Lombardia. Le donne tendono ad essere più sensibili alle reazioni vaccinali e sono più inclini a segnalare le ADR dopo l'immunizzazione da SARS-CoV-2. Questi dati sono in linea con il contesto nazionale, infatti il "Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19" [4] ha registrato che il 70% delle segnalazioni riguardava le donne, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

Ulteriori valutazioni da parte di AIFA hanno indicato una possibile associazione tra la

somministrazione di vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax e casi molto rari di miocardite e pericardite con frequenza sconosciuta, soprattutto entro 14 giorni dalla vaccinazione, nei giovani adulti maschi e più spesso dopo la seconda dose. Queste nuove informazioni sono state incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo di entrambi i vaccini. Informazioni su tali eventi sono state fornite ai pazienti e agli operatori sanitari mediante una Nota informativa importante [5]. L'EMA e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) hanno inserito la miocardite e la pericardite nell'elenco prioritario degli eventi avversi di particolare interesse da monitorare sia nella fase pre- che post-commercializzazione dei vaccini anti-COVID-19.

Le differenze di sesso nelle reazioni avverse tra uomini e donne dopo l'immunizzazione sono multifattoriali. Recenti ricerche hanno dimostrato che le differenze biologiche tra i sessi, di solito, possono essere attribuite a fattori immunologici, ormonali o genetici o a una combinazione dei tre. Le femmine adulte tendono ad avere risposte infiammatorie ai vaccini più forti rispetto ai maschi e queste differenze possono influenzare sia l'efficacia dei vaccini sia gli eventi avversi successivi alla vaccinazione [6].

Il costante lavoro di farmacovigilanza ha permesso di monitorare gli AEFI di particolare interesse, come miocardite e pericardite. Tali eventi hanno richiesto studi analitici approfonditi da parte degli organismi competenti quali EMA e PRAC. L'analisi delle reazioni effettuate sull'applicativo FARO ha raccolto entrambi i casi di pericardite (7 segnalazioni, di cui l'85,71% gravi) e di miopericardite (7 segnalazioni gravi) (**Tabella 4**). I dati e le segnalazioni prodotti in questo studio sono simili a quelli trovati nel contesto nazionale ed europeo. Tuttavia, l'attenzione su una sola regione come la Lombardia non può essere rappresentativa di tutta la nazione, per questo è auspicabile condurre ulteriori indagini sulle altre regioni italiane.

Conclusioni

Lo studio ha messo in luce l'utilità dei progetti di farmacovigilanza attiva sul territorio come strumento efficace di sorveglianza nazionale sull'uso sicuro dei farmaci. La tendenza evidenziata, sulla base dell'analisi condotta per la regione Lombardia nell'anno 2021, si è confermata in linea con il contesto nazionale.

Referenze

- [1] La Vaccinoverigilanza in Italia: ruolo e obiettivi. AIFA, 2017.
- [2] Immunization Information for You and Your Loved Ones. HHS, 2021.
- [3] Procedura operativa AIFA per i responsabili locali di farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza revisione. AIFA, 2021.
- [4] Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. AIFA, 2022.
- [5] Nota informativa importante concordata con l'Agenzia Europea Dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana Del Farmaco. AIFA, 2021.
- [6] Sex Differences in Adverse Reactions to an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine Among Medical Staff in China. 2021.