
RISCHIO DI TROMBOSI CON TROMBOCITOPENIA A SEGUITO DI VACCINAZIONE CON VACCINO ANTI-COVID-19 AZD1222: EVIDENZE DAL REPORT FINALE DELLO STUDIO DI SICUREZZA POST-AUTORIZZATIVO

Rosa Gini, Anna Girardi, Giuseppe Roberto - ARS Toscana

DOMANDA

Quali prove sono disponibili ad oggi sull'associazione tra eventi trombotici con trombocitopenia e il vaccino COVID-19 AZD1222? Queste prove confermano le evidenze prodotte a marzo 2021 che hanno supportato la raccomandazione di limitare la vaccinazione alle persone di età pari o superiore a 60 anni?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel gennaio 2021, la Commissione Europea ha concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio per il vaccino COVID-19 di AstraZeneca (AZD1222). Questo vaccino era indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della COVID-19 causata da SARS-CoV-2 negli individui di età pari o superiore a 18 anni. Nel marzo 2021, è emerso un segnale di una possibile associazione tra la vaccinazione con AZD1222 e casi di eventi trombotici con trombocitopenia (TTS), il che ha portato all'interruzione della campagna vaccinale con questo prodotto in molti Paesi europei il 15 marzo 2021. Questa questione è stata discussa durante tre riunioni del PRAC [1, 2], che hanno portato alla raccomandazione di limitare la vaccinazione con questo prodotto agli adulti di età pari o superiore a 60 anni. La raccomandazione si basava sulle evidenze generate tempestivamente da VAC4EU nello studio ACCESS, in cui i dati di ARS Toscana hanno avuto un ruolo di primo piano [3, 4, 5]. Nel maggio 2024, il produttore ha ritirato il vaccino dal mercato per motivi commerciali.

Come parte del Piano di Gestione del Rischio di questo prodotto (Risk Management Plan), previsto obbligatoriamente dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per qualsiasi medicinale al momento della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha richiesto ad AstraZeneca uno Studio di Sicurezza Post-Autorizzazione (PASS), la cui conduzione è stata affidata a una rete di istituti di ricerca. Tra le domande di ricerca di questo PASS, vi era un'analisi dell'eventuale associazione tra la vaccinazione con il vaccino

COVID-19 di AstraZeneca e il TTS. Le altre domande di ricerca sono riportate in un capitolo separato di questo rapporto. Il primo protocollo dello studio è stato registrato nell'aprile 2021 ed è pubblicamente disponibile con tutti gli aggiornamenti [6, 7], insieme al Report Intermedio [8]. Nel dicembre 2024, il Report Finale è stato reso pubblicamente disponibile [9].

Il team di studio è stato guidato da RTI Health Solutions. Tutti i membri del team di studio, inclusa ARS Toscana, fanno parte dell'associazione internazionale VAC4EU (<https://vac4eu.org/>). È importante notare che, dopo il completamento del Report Intermedio (aprile 2022), ARS Toscana non ha più potuto contribuire allo studio con i propri dati, a causa di un'interpretazione aggiornata della normativa italiana sulla protezione dei dati e sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari italiani. Numericamente, l'assenza dei dati di ARS Toscana ha comportato una riduzione della popolazione totale dello studio AZD1222 PASS inferiore al 6%. Pertanto, l'assenza di questi dati non ha compromesso la capacità di fornire stime precise. Tuttavia, ARS Toscana dispone di dati provenienti direttamente dal pronto soccorso, che erano assenti in 3 delle altre 4 fonti di dati, riducendo così la sensibilità nello studio di alcuni eventi.

Lo studio è stato condotto nel rispetto del Codice di Condotta della Rete Europea dei Centri di Farmacovigilanza e Farmaco-epidemiologia (European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology) [10], il quale prevede che:

- (a) La versione originale del protocollo, o una versione redatta se giustificato, debba essere registrata in un archivio accessibile al pubblico, includendo tutti gli aggiornamenti;
- (b) Il finanziatore dello studio ha il diritto di visionare i risultati finali e le relative interpretazioni prima della loro presentazione per la pubblicazione e di fornire commenti in anticipo rispetto alla sottomissione. Eventuali richieste di modifica nell'interpretazione dei risultati o nella loro presentazione devono basarsi su solide motivazioni scientifiche. Il ricercatore principale è libero di non prendere in considerazione i commenti del finanziatore. Qualsiasi commento del finanziatore e la giustificazione del ricercatore devono essere resi pubblicamente disponibili;
- (c) Un riassunto chiaro dei principali risultati dello studio, sia positivi che negativi, inclusi i risultati di studi interrotti prematuramente, deve sempre essere reso disponibile al pubblico entro tre mesi dalla pubblicazione del report finale dello studio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato utilizzato un disegno di coorte retrospettivo multinazionale per stimare l'incidenza di 40 eventi avversi di particolare interesse (incluso il TTS) dopo la somministrazione di AZD1222 e confrontare questa incidenza con quella osservata in tre diverse coorti di confronto: coorti di non vaccinati concomitanti, coorti di confronto attivo con vaccini a mRNA e coorti storiche. Ove appropriato, lo studio ha anche impiegato un disegno di studio *self-controlled risk interval*, in cui, per la stessa persona vaccinata, il periodo di tempo post-vaccinazione è confrontato con il periodo di tempo pre-vaccinazione.

In questo capitolo, ci concentreremo esclusivamente sugli eventi di TTS, che nel rapporto finale dello studio sono presentati come TTS venoso e TTS venoso e arterioso.

La definizione di TTS, come riportata nel report finale [9], era:

- Un evento tromboembolico (definito di seguito) e una diagnosi di trombocitopenia (o evidenza di laboratorio della stessa, ove disponibile, cioè conta piastrinica $< 150 \times 10^9/L$) effettuata da 10 giorni prima fino a 10 giorni dopo la data dell'evento tromboembolico.
- L'evento tromboembolico o l'evento di trombocitopenia, o entrambi, dovevano essere di nuova insorgenza.
- Sono stati esclusi solo i soggetti con una storia pregressa di TTS, ma non quelli con una storia di uno solo dei sottocomponenti del TTS (cioè trombosi o trombocitopenia).
- La data del primo (o più recente) dei due eventi, evento tromboembolico o trombocitopenia, è stata considerata la data dell'evento.

Gli eventi tromboembolici includevano nuove diagnosi di embolia venosa o trombosi venosa profonda (TVP, comprese localizzazioni splancniche, intracraniche e agli arti) o tromboembolia venosa. Secondo la definizione di caso adottata, gli infarti (inclusi miocardico e cerebrale) e l'ictus non rientravano tra gli eventi tromboembolici nell'analisi principale (TTS venoso), ma sono stati inclusi in un'analisi di sensibilità che considerava il TTS arterioso (TTS venoso e arterioso).

Oltre a valutare complessivamente gli eventi di tromboembolia venosa, gli esiti tromboembolici sono stati analizzati separatamente in base alla localizzazione dell'evento: Trombosi dei Seni Venosi Cerebrali (CVST), TVP agli arti, embolia polmonare (PE) e trombosi splancnica.

Nell'analisi di sensibilità del TTS venoso e arterioso, oltre agli eventi di TTS venoso sopra menzionati, sono stati inclusi i seguenti eventi tromboembolici arteriosi: infarto miocardico, ictus ischemico e altre tromboembolie arteriose. Anche questi eventi di TTS arterioso sono stati analizzati separatamente in base alla localizzazione dell'evento.

L'associazione è stata esplorata in vari intervalli di tempo dopo la vaccinazione, basandosi sulla letteratura esistente e sulle definizioni del gruppo di lavoro "AESI Working Group of Vaccines Europe". Per il TTS, la finestra di rischio considerata nell'analisi principale era 1- 42 giorni dopo la vaccinazione. Le analisi di sensibilità che valutavano finestre di rischio alternative per il TTS sono state di 1-14, 1-21 e 1-28 giorni, inclusi, dopo la data vaccinazione.

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati provenienti da fonti di dati amministrativo sanitari europee, tra cui CPRD-UK, VID-Spagna, SIDIAP-Spagna e PHARMO-Olanda [9].

Un totale di 5.860.420 soggetti è stato incluso nella popolazione vaccinata con AZD1222 da gennaio 2021 a dicembre 2022, e 5.321.930 soggetti (90,8%) sono stati abbinati in un rapporto 1:1 con 5.321.930 soggetti non vaccinati concomitanti. In tutte le fonti di dato, la durata mediana del follow-up era più lunga (da 8,3 a 8,9 mesi per la coorte AZD1222 rispetto a 1,0-3,2 mesi per la coorte non vaccinata contemporanea) e mostrava una minore variabilità tra i soggetti della coorte AZD1222 rispetto ai soggetti della coorte non vaccinata concomitante. Il principale motivo di censura nella coorte AZD1222 era la vaccinazione con un vaccino COVID-19 diverso da AZD1222, mentre nella coorte non vaccinata concomitante il motivo principale di censura era la vaccinazione con qualsiasi vaccino COVID-19 [9].

Le tempistiche di applicazione delle restrizioni sono variate tra i Paesi, influenzando le caratteristiche della popolazione vaccinata con AZD1222 (**Tabella 1**). AZD1222 è stato somministrato più frequentemente a soggetti di età compresa tra 60 e 79 anni, tranne che nel Regno Unito, dove è stato somministrato a soggetti con un intervallo di età più ampio. In CPRD-UK, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (83,0%) è stata somministrata nel primo trimestre del 2021, ovvero prima dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio nel Regno Unito, che hanno limitato la vaccinazione con AZD1222 agli individui di età superiore ai 30 anni (aprile 2021), seguita da una restrizione agli individui di età pari o superiore a 40 anni (maggio 2021). Nei database SIDIAP-Spagna, VID-Spagna e PHARMO-Olanda, la maggior parte delle dosi di AZD1222 (> 60%) è stata somministrata a partire dal secondo trimestre del 2021, ovvero dopo l'introduzione delle misure di minimizzazione del rischio in Spagna e Olanda, che hanno limitato l'uso di AZD1222 agli individui di età pari o superiore a 60 anni in entrambi i paesi nel marzo 2021, e successivamente agli individui di età compresa tra 60 e 69 anni in Spagna e tra 60 e 75 anni in Olanda. Di conseguenza, la popolazione dello studio (coorte vaccinata con AZD1222 e coorti di confronto abbinate) presentava una distribuzione dell'età più giovane in CPRD.

Tabella 1

Tempistiche di adozione delle restrizioni per la somministrazione di AZD1222 [riproduzione della Tabella 2 del Report Finale dello studio, 9]

CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
<u>Aprile 2021:</u> il vaccino AZD1222 può essere somministrato solo ad adulti con età superiore a 30 anni. Inoltre, non si deve considerare come prima scelta in donne in gravidanza di qualsiasi età che si presentano per la prima dose. <u>Maggio 2021:</u> Il vaccino AZD1222 può essere somministrato solo ad adulti con età superiore a 40 anni. I vaccini COVID-19 a base di mRNA sono la prima scelta per una terza dose. Tuttavia, il vaccino AZD1222 può essere utilizzato come terza dose ed è un'opzione per coloro che non possono ricevere vaccini COVID-19 a base di mRNA. Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.	<u>16 marzo 2021:</u> Sospesa la vaccinazione con AZD1222. <u>23 marzo 2021:</u> Somministrato solo a individui di età ≥ 60 anni. <u>30 marzo 2021^b:</u> Le restrizioni per gli individui sotto i 55 anni vengono eliminate. <u>20 aprile 2021:</u> Deve essere somministrato solo a soggetti di età compresa tra i 60 e i 69 anni. <u>11 maggio 2021:</u> Estensione dell'intervallo tra le dosi fino a 16 settimane. <u>22 giugno 2021:</u> Individui sotto i 60 anni: è consentita la seconda dose con vaccino mRNA per gli individui che hanno ricevuto la prima dose di AZD1222. Individui di età compresa tra 60 e 69 anni: è consentita la seconda dose con AZD1222. Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.	<u>16 marzo 2021:</u> Sospesa la vaccinazione con AZD1222. <u>23 marzo 2021:</u> Somministrato solo a soggetti di età ≥ 60 anni. <u>30 marzo 2021^b:</u> Le restrizioni per gli individui sotto i 55 anni vengono eliminate. <u>20 aprile 2021:</u> Deve essere somministrato solo a soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni. <u>11 maggio 2021:</u> Estensione dell'intervallo tra le dosi fino a 16 settimane. <u>21 maggio 2021:</u> Necessario il consenso informato per la seconda dose di AZD1222 per individui di età < 60 anni. <u>22 giugno 2021:</u> Individui sotto i 60 anni: è consentita la seconda dose con vaccino mRNA per gli individui che hanno ricevuto la prima dose di AZD1222. Individui di età compresa tra 60 e 69 anni: è consentita la seconda dose con AZD1222. Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.	<u>14 marzo 2021:</u> Sospesa la vaccinazione con AZD1222. <u>18 marzo 2021:</u> Uso consentito solo per individui di età compresa tra 60 e 64 anni e per il personale sanitario. <u>23 marzo 2021:</u> Uso consentito solo per individui di età compresa tra 60 e 75 anni e per il personale sanitario. <u>2 aprile 2021:</u> Sospesa la vaccinazione con AZD1222. <u>9 aprile 2021:</u> Ripresa delle vaccinazioni per individui di età compresa tra 60 e 75 anni. <u>21 maggio 2021:</u> Consentito l'intervallo più breve tra la prima e la seconda dose di AZD1222. <u>6 luglio 2021:</u> Consentita la seconda dose di BioNTech/Pfizer per individui di età compresa tra 60 e 64 anni che avevano ricevuto la prima dose di AZD1222. <u>1 novembre 2021:</u> Il vaccino AZD1222 non è più disponibile nella campagna nazionale di vaccinazione contro la COVID-19. Non incluso nella campagna del 2022 per la terza dose.

Le stime principali dell'associazione tra vaccinazione ed evento, provenienti dalle fonti di dato, partecipanti sono state combinate utilizzando tecniche meta-analitiche, qualora vi fossero i risultati di almeno 2 fonti di dato. Sono stati utilizzati modelli a effetto casuali per ottenere una stima combinata dell'effetto principale tra le fonti di dato dei tassi di incidenza grezzi e/o aggiustati (IRR), dei rapporti di proporzione di prevalenza (PPR) e dei rapporti di rischio (HR) insieme agli intervalli di confidenza (IC) al 95%. È stata utilizzata la trasformazione logaritmica standard delle dimensioni dell'effetto. La varianza tra gli studi è stata stimata tramite il metodo della massima verosimiglianza.

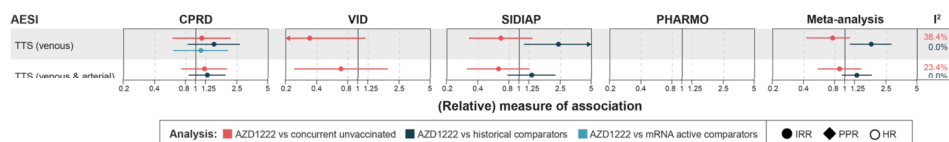
L'eterogeneità tra le fonti di dato è stata verificata utilizzando gli stimatori I^2 , H e τ^2 , e sono stati prodotti grafici forest plot mostrando le stime specifiche per ogni fonte di dato e quelle combinate. Nel report finale, i ricercatori hanno focalizzato l'interpretazione dell'eterogeneità con I^2 . In particolare, per valori di $I^2 \leq 40\%$

l'eterogeneità è stata interpretata come “potrebbe non essere importante” e per valori di $I^2 > 40\%$ l'eterogeneità è stata interpretata come “potrebbe rappresentare un'eterogeneità moderata o sostanziale.” Inoltre, la coerenza nella direzione delle stime degli effetti tra le fonti di dato è stata considerata nella relazione della stima combinata [9].

In linea con le raccomandazioni dell'American Statistical Association [11], dell'International Committee of Medical Journal Editors [12] e con il parere di esperti riguardo al possibile uso improprio dei test di significatività statistica [13, 14,15], il team di ricerca ha evitato di basare l'interpretazione dei risultati sulla significatività statistica. Invece di una lettura dicotomica basata sul *p-value* e sui test di significatività, l'interpretazione si è basata su un approccio quantitativo che considera l'ordine di grandezza, la precisione e i potenziali bias delle stime [9].

I tassi di incidenza aggiustati (aIRR) per 10.000 anni-persona per TTS venoso nell'analisi principale (finestra di rischio = 42 giorni) variavano tra 0,60 in VID-Spagna e 1,97 in SIDIAP-Spagna nel gruppo AZD1222 e tra 0,61 in CPRD-UK e 2,98 in SIDIAP-Spagna nel gruppo di soggetti non vaccinati concomitanti. aIRR e CI al 95% per il confronto del rischio di TTS venoso (finestra di rischio di 42 giorni) tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i soggetti non vaccinati concomitanti variavano tra 0,34 (0,10-1,18) in VID-Spagna e 1,14 (0,60-2,17) in CPRD-UK. In PHARMO-Olanda, non è stato possibile stimare l'IRR. La meta-analisi per questo evento ha portato a un IRR di 0,75 (IC al 95%, 0,42-1,33) con un I^2 del 38,4%; la direzione delle stime dell'effetto era incoerente tra le fonti di dato. L'ordine di grandezza delle IRDs aggiustate (CI al 95%) per 10.000 anni-persona variava da -1,16 (-2,90 a 0,58) eventi in VID-Spagna a 0,09 (-0,32 a 0,49) eventi in CPRD-UK (**Figura 1**).

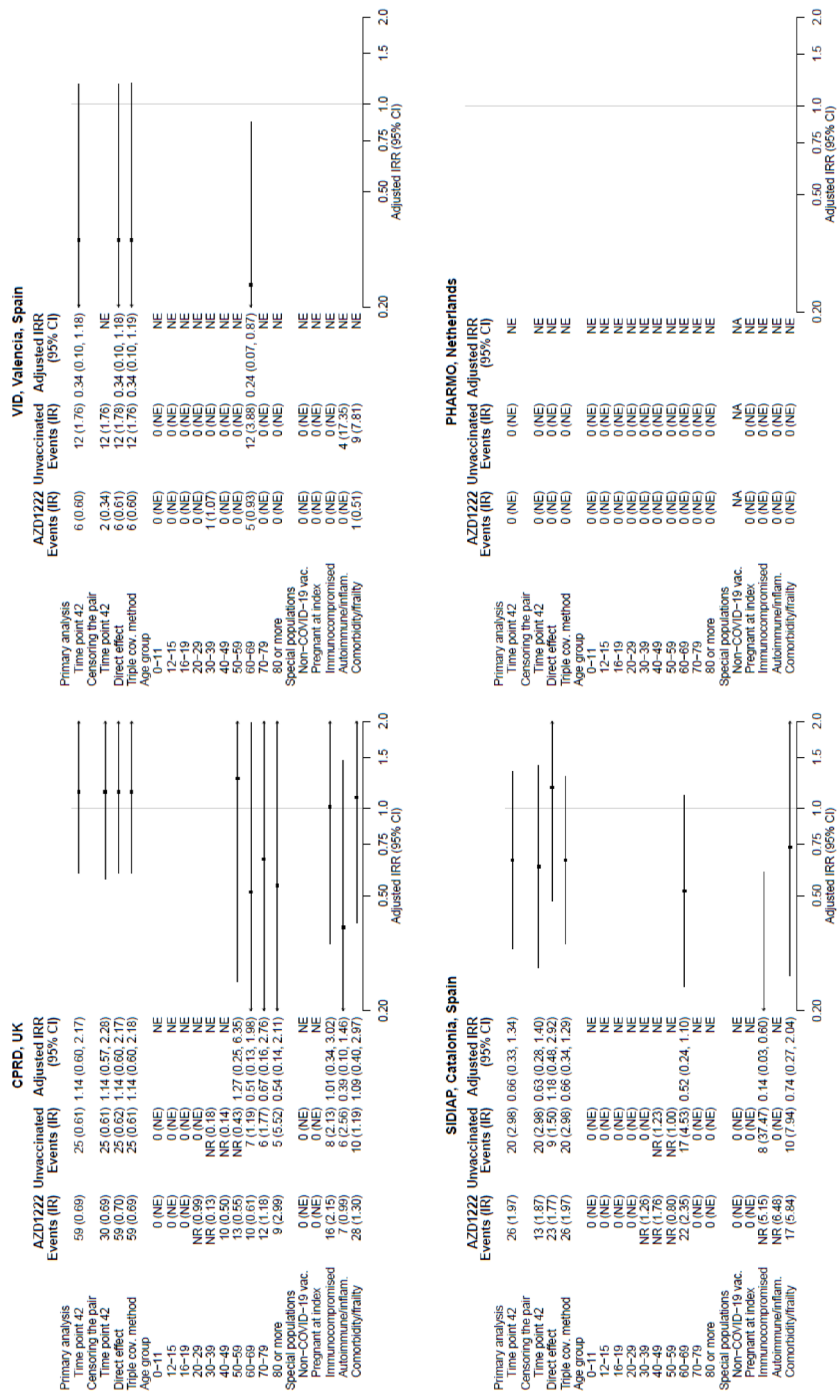
Figura 1
IRR aggiustato, PPR o HR (CI 95%) per TTS nella popolazione dopo matching, per fonte di dato e meta-analisi [riproduzione dal Report Finale, 9]



In CPRD-UK, ci sono stati più eventi nel gruppo AZD1222 rispetto al gruppo non vaccinato concomitante per i gruppi di età 40-49 anni e 50-59 anni rispetto ai gruppi di età superiori. Gli IRRs aggiustati (CI al 95%) variavano da 0,51 (0,13-1,98) per il gruppo di età 60-69 anni a 1,27 (0,25-6,35) per il gruppo di età 50-59 anni, con intervalli di confidenza ampi e sovrapposti (**Figura 2**).

Figura 2

Analisi di sensibilità e sottogruppi per il confronto tra le coorti dei vaccinati con AZD1222 e non vaccinati concomitanti, per fonte di dato, per TTS venoso (finestra di rischio 1-42 giorni) [riproduzione della Figura 32 del report finale, 9]



Nota: IRs per 10.000 anni-persona, NA, non disponibile; NE, non quantificabile; NR, non riportato.

È importante riconoscere, tra le potenziali limitazioni dello studio, l'incongruenza dei risultati ottenuti nell'analisi principale tra CPRD-UK (distribuzione di età più giovane) e SIDIAP-Spagna e VID-Spagna (distribuzione di età più anziana e vaccinazione avvenuta per lo più dopo l'introduzione delle misure di minimizzazione del rischio). Tuttavia, quando il sito della trombosi era CVST, sono stati osservati tassi di incidenza più elevati di TTS tra i vaccinati con AZD1222 rispetto ai soggetti nel gruppo non vaccinato concomitante in CPRD-UK, VID-Spagna e SIDIAP-Spagna. A causa delle misure di minimizzazione del rischio emesse nel marzo 2021 (Tabella 1), il vaccino AZD1222 è stato raccomandato solo a persone sopra i 60 anni, il che limita la capacità di studiare l'effetto nella popolazione più giovane. Solo in CPRD-UK un numero sostanziale di persone, comprese quelle più giovani, è stato vaccinato prima dell'insorgenza del segnale per TTS. Il rischio aumentato osservato potrebbe essere causato da un rischio maggiore nei gruppi di età più giovane (sotto i 40 anni), come suggerito dai tassi di incidenza e IRRs più elevati (quando stimabili) di trombocitopenia tra i soggetti nel gruppo AZD1222 rispetto ai soggetti nel gruppo non vaccinato concomitante in CPRD-UK, VID-Spagna e PHARMO-Olanda [9].

Sono stati messi in campo molti sforzi per minimizzare il rischio di bias, inclusa la variazione di diversi parametri dello studio, parzialmente riportati nella Figura 2 e disponibili nel report finale [8]. Nonostante ciò, i risultati dell'analisi principale dello studio, che confrontava i soggetti vaccinati con AZD1222 con i soggetti non vaccinati concomitanti, sono stati probabilmente influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*, ovvero la perdita di follow-up differenziale tra i soggetti non vaccinati concomitanti (a causa dell'alta percentuale di vaccinazione con vaccini COVID-19), il che limita l'interpretazione dell'analisi, anche per gli AESI con la finestra di rischio di 42 giorni. Per il confronto tra il gruppo AZD1222 e i gruppi storici, i soggetti nel gruppo AZD1222 sono stati censurati principalmente perché hanno ricevuto un vaccino successivo diverso da AZD1222. Poiché ciò è stato principalmente influenzato dalle politiche vaccinali, che difficilmente avrebbero influenzato gli esiti stessi, è improbabile che i risultati di queste analisi siano influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*. Anche i risultati del confronto tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i gruppi storici potrebbero essere stati influenzati da alcuni bias che causano non comparabilità: infatti, il tasso di AESI è cambiato durante la pandemia a causa degli effetti della COVID-19 e/o per una minore intensità di accertamento dovuta a problemi di accesso alle cure o *healthcare-seeking behaviors*. Questi specifici problemi di non comparabilità non dovrebbero influenzare i risultati dei confronti tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i comparatori attivi a mRNA, perché la valutazione di entrambi i comparatori è stata eseguita durante lo stesso periodo pandemico, cioè abbinata alla data dell'indice (± 2 settimane). È anche

improbabile che i risultati di questo confronto siano influenzati dal bias di selezione dovuto a *informative censoring*, come dimostrato dalla durata simile del follow-up tra i soggetti vaccinati con AZD1222 e i comparatori attivi a mRNA, e perché sono stati osservati risultati simili tra l'analisi principale e l'analisi di sensibilità che censurava la coppia per la maggior parte degli AESI. Grazie al disegno di studio *self-controlled*, il disegno SCRI non ha le stesse limitazioni di bias di selezione.

Il report intermedio, prodotto prima dell'uscita di ARS dallo studio, riportava un numero di soggetti vaccinati con AZD1222 in questa fonte di dato pari a 342.255. Nella finestra di 42 giorni, sono stati rilevati 2 casi di TTS nella popolazione vaccinata e 4 nella popolazione non vaccinata concomitante matchata. Il tasso di incidenza riportato per il TTS nella popolazione vaccinata con AZD1222 era di 0,28 per 10.000 anni-persona (IC 95%: 0,03-1,02) e di 0,21 per 10.000 anni-persona (IC 95%: 0,03-1,52) nella popolazione non vaccinata [16].

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Le evidenze che emergono dal report finale dello studio risultano in linea con le evidenze della letteratura, e indicano un potenziale aumento del rischio di TTS in seguito alla vaccinazione con AZD1222. Questo rischio è stato segnalato più frequentemente tra i gruppi di età inferiore ai 60 anni e dopo la prima dose. Tuttavia, è necessario riconoscere un certo grado di incertezza a causa delle possibili limitazioni, inclusi gli effetti delle restrizioni sulla somministrazione del vaccino AZD1222.

Per sua natura, questo rapporto considera esclusivamente i rischi e non i benefici del vaccino.

I risultati intermedi di questo studio sono stati discussi nella riunione del comitato responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Le evidenze generate a marzo 2021 non sono smentite da questo rapporto, e la decisione di limitare la vaccinazione alla popolazione più anziana continua a essere supportata.

Riferimenti bibliografici

- [1] Minutes PRAC 8-11 March 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-march-2021_en.pdf
- [2] Minutes PRAC 6-9 April 2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
- [3] Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EMA/205598/2021: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-other-viral-vaccines_en.pdf
- [4] Durand J, Dogné JM, Cohet C, Browne K, Gordillo-Marañón M, Piccolo L, Zaccaria C, Genov G. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency. Clin Pharmacol Ther. 2023 Jun;113(6):1223-1234. doi: 10.1002/cpt.2828
- [5] Gini R., et al. Occorrenza di eventi avversi di interesse prima della somministrazione dei vaccini contro il COVID-19. In: Documenti dell'Agenzia regionale di Sanità. Rapporto sui farmaci in Toscana 2021. Dicembre 2021: https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2021/Documento_ARS_115/Rapporto_sui_farmaci_in_Toscana_2021_new.pdf
- [6] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3319/administrative-details>
- [7] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: protocol https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/D8111R00006_Protocol%20v4.0%20Redacted%20%28Apr23%29.pdf
- [8] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: interim report https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/AZD1222%20PASS_Interim%20Report%201_Final_21Apr2022_Redacted.pdf
- [9] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS: final report https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-12/d8111r00006-pass-final-report_final-v1.0_12Dec2024_Redacted.pdf
- [10] The ENCePP Code of Conduct https://encepp.europa.eu/document/download/e504e741-1813-4327-85d5-0f7ac8214ca1_en?filename=ENCePPCodeofConduct.pdf
- [11] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. Am Stat 2016;70(2):129-33.
- [12] ICMJE. Preparing a manuscript for submission to a medical journal. 2. Reporting guidelines. International Committee of Medical Journal Editors; 2024. Available at: <http://icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#two>
- [13] Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. Eur J Epidemiol 2016;31(4):337–50.
- [14] Nature editorial. It's time to talk about ditching statistical significance. Nature 2019;567(7748):283.

- [15] Rothman KJ, Lash TL. Precision and study size. In: Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ, editors. *Modern epidemiology*, 4th edition. Wolters Kluwer; 2021.
- [16] Girardi A, Bartolini C, Hyeraci G, Roberto G, Gini R. Caratteristiche dei soggetti vaccinati con Vaxzevria in Regione Toscana e rischio di insorgenza di trombosi con sindrome da trombocitopenia. In: *Rapporto Farmaci in Toscana 2022*. https://www.ars.toscana.it/pubblicazioni/web/dettaglio.php?id_pubblicazioni=jgic52s9jldshj98ylikjnods7&x=tt