
PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO ANTI-COVID-19 AZD1222: EVIDENZE DAL REPORT FINALE DELLO STUDIO DI SICUREZZA POST-AUTORIZZATIVO

Rosa Gini, Anna Girardi, Giuseppe Roberto – ARS Toscana

DOMANDA

Sulla base delle evidenze presentate nel report finale dello studio di sicurezza post-autorizzativo del vaccino anti-COVID-19 AZD1222, quali rischi potrebbe aver comportato la vaccinazione con tale vaccino rispetto alla non vaccinazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel gennaio 2021, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio per il vaccino AstraZeneca anti-COVID-19 (AZD1222). Questo vaccino era indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della COVID-19 causata da SARS-CoV-2 in individui di età pari o superiore a 18 anni. Nel maggio 2024, AstraZeneca ha ritirato il vaccino dal mercato per motivi commerciali.

Come parte del Piano di Gestione del Rischio di questo prodotto (Risk Management Plan, RMP), 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 di condurre uno Studio di Sicurezza Post-Autorizzativo (Post-Authorization Safety Study, PASS), la cui conduzione è stata affidata a una rete di istituti di ricerca [1, 2]. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se l'uso del vaccino AZD1222 fosse associato a un aumento del rischio di eventi avversi di speciale interesse (40 eventi avversi).

Questi eventi rappresentano problemi di sicurezza e altre condizioni elencate nel RMP approvato per AZD1222 in Europa [3], tra cui: danno cardiaco acuto, infarto del miocardio, pericardite/miocardite, cardiomiopatia da stress, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome da perdita capillare, narcolessia, sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa, encefalite, altre neuropatie periferiche, convulsioni generalizzate, neurite ottica, paralisi di Bell, disturbi demielinizzanti, miastenia grave, malattia potenziata associata al vaccino (VAED), sindrome da distress respiratorio acuto, anafilassi, reazioni di ipersensibilità di tipo III, tiroidite autoimmune, dermatomiosite, insufficienza renale acuta, danno epatico acuto,

pancreatite acuta, eritema multiforme, lesioni simil-geloni, fibromialgia, artrite asettica acuta, rhabdomiolisi, sindrome infiammatoria multisistemica, morte improvvisa, anosmia/ageusia, sindrome da stanchezza cronica. Sono inoltre inclusi nuovi eventi di sicurezza di interesse segnalati dall'EMA dopo la valutazione di casi di trombocitopenia associata a trombosi o sanguinamento (trattati in dettaglio in un altro capitolo di questo Rapporto). Il primo protocollo dello studio è stato registrato nell'aprile 2021 ed è pubblicamente disponibile con tutti gli aggiornamenti, insieme al Report Intermedio [4, 5, 6]. Nel dicembre 2024, il Rapporto Finale è stato reso pubblico [7].

Il team di studio è stato guidato da RTI Health Solutions. Tutti i membri del team, inclusa ARS Toscana, facevano parte dell'associazione internazionale VAC4EU (<https://vac4eu.org/>). È importante notare che, dopo il completamento del Report Intermedio (aprile 2022), ARS Toscana non è stata più in grado di contribuire allo studio con i propri dati a causa di una nuova interpretazione della normativa italiana sulla protezione dei dati e sull'uso secondario dei dati amministrativi sanitari. 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) [8], 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.

Le informazioni presentate in questo capitolo sono tratte dal Report Finale dello studio PASS su AZD1222. Inoltre, viene presentata un'analisi aggiuntiva condotta da ARS Toscana, con l'obiettivo di rendere i principali risultati di tale report accessibili a un pubblico più ampio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Lo studio è stato condotto utilizzando dati provenienti da fonti di dato amministrativo sanitari Europee: CPRD-UK, VID-Spagna, SIDIAP-Spagna, PHARMO-Olanda e ARS -Italia, quest'ultima non inclusa nel report finale.

È stato adottato un disegno di coorte retrospettivo multinazionale per stimare l'incidenza di 40 eventi avversi di particolare interesse dopo la somministrazione del vaccino AZD1222, nel periodo compreso tra gennaio 2021 e dicembre 2022, e confrontarla con quella osservata in tre coorti di confronto: soggetti non vaccinati concomitanti, soggetti vaccinati con vaccini a mRNA e soggetti appartenenti a coorti storiche. Ove appropriato, lo studio ha anche impiegato un disegno di studio *self-controlled risk interval*, in cui il periodo di tempo in cui un individuo era vaccinato è stato confrontato con il periodo in cui lo stesso individuo era non vaccinato. L'associazione è stata analizzata in diverse finestre temporali successive alla vaccinazione, sulla base della letteratura esistente e sulle definizioni del gruppo di lavoro "AESI Working Group of Vaccines Europe". Nei casi in cui non fosse disponibile un consenso riguardo al periodo di rischio, la finestra di rischio è stata impostata di default a 180 o 365 giorni dalla data indice.

I soggetti esposti al vaccino AZD1222 sono stati classificati in due gruppi: tutti i soggetti vaccinati con almeno una dose di AZD1222 durante il periodo di studio (indipendentemente dal fatto che fosse la prima, la seconda o la terza dose) e i soggetti che hanno ricevuto AZD1222 come prima dose di vaccino contro la COVID-19 (escludendo coloro che hanno ricevuto AZD1222 solo come seconda o terza dose). Solo quest'ultimo gruppo è stato abbinato ai soggetti delle coorti di confronto. In questo capitolo, ci concentreremo sulla popolazione vaccinata con AZD1222 e sui soggetti non vaccinati concomitanti.

La data indice è stata definita come la data in cui un soggetto ha ricevuto la prima dose di AZD1222 durante il periodo di studio (popolazione AZD1222) o la data indice del soggetto vaccinato corrispondente (popolazione non vaccinata). Le variabili di abbinamento erano le seguenti:

- Età (± 2 anni) alla data indice
- Sesso alla data indice (maschio/femmina)
- Diagnosi pregressa di COVID-19 (sì/no) prima o alla data indice, definita come

la presenza di una diagnosi di COVID-19 o di un test PCR/antigenico positivo in qualsiasi momento prima della data indice. L'assenza di una diagnosi o di un test positivo è stata considerata indicativa dell'assenza della malattia. Le informazioni sui risultati dei test COVID-19 non erano disponibili in PHARMO-Olanda.

- Regione geografica di residenza alla data indice
- Popolazioni speciali di interesse, ovvero gruppi di soggetti per cui mancavano informazioni nel RMP (donne in gravidanza, soggetti immunocompromessi, con disturbi autoimmuni o infiammatori, fragili o con altre comorbidità rilevanti). Un soggetto è stato classificato come appartenente a una popolazione speciale se presentava almeno un record (diagnosi, prescrizione o dispensazione, a seconda del caso) di uno degli indicatori relativi a tali popolazioni speciali durante il periodo basale specificato.

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. La distribuzione delle variabili di abbinamento alla data indice dei soggetti vaccinati con AZD1222 e soggetti non vaccinati concomitanti è riportata nella **Tabella 1**.

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 in 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-UK.

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.

Tabella 1**Distribuzione delle variabili di abbinamento alla data indice dei soggetti vaccinati con AZD1222 e soggetti non vaccinati concomitanti [riproduzione della Tabella 26 del Report Finale]**

	CPRD - UK		VID - Spagna		SIDIAPI - Spagna		PHARMO - Olanda	
	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort	AZD1222 cohort	Unvaccinat-ed cohort
Totale soggetti	4,053,603	4,053,603	498,704	498,704	611,470	611,470	158,153	158,153
Trimestre di calendario alla data indice								
Q4 2020 ^a	< 0.1%	< 0.1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Q1 2021	83.0%	83.0%	36.5%	36.5%	38.3%	38.3%	39.7%	39.7%
Q2 2021	16.3%	16.3%	62.2%	62.2%	61.4%	61.4%	59.4%	59.4%
Q3 2021	0.5%	0.5%	1.3%	1.3%	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%
Q4 2021	0.1%	0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Q1 2022	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Q2 2022	0%	0%	0%	0%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Età alla data indice (anni), media (ds)	54.5 (14.6)	54.5 (14.6)	53.8 (12.0)	53.8 (12.0)	57.9 (11.7)	57.9 (11.7)	58.7 (10.1)	58.7 (10.1)
Gruppi di età (anni)								
0-11	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
12-15	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
16-19	0.7%	0.7%	0.4%	0.4%	0.3%	0.3%	0.7%	0.7%
20-29	4.6%	4.6%	6.2%	6.2%	4.4%	4.4%	3.1%	3.1%
30-39	8.4%	8.4%	9.2%	9.2%	6.1%	6.1%	3.3%	3.3%
40-49	22.7%	22.7%	13.3%	13.3%	8.8%	8.8%	5.0%	5.0%
50-59	27.7%	27.7%	16.3%	16.6%	9.6%	10.1%	9.0%	11.9%
60-64	10.9%	10.9%	51.3%	50.8%	39.5%	39.0%	70.9%	65.2%
65-69	8.5%	8.5%	3.3%	3.4%	31.1%	31.1%	6.0%	8.7%
70-74	8.1%	8.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.8%	0.8%
75-79	4.7%	4.7%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.3%	0.3%
80-84	1.7%	1.7%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.3%	0.3%
85 or more	2.0%	2.0%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	0.6%	0.6%
Sesso, femminile	51.1%	51.1%	56.0%	56.0%	54.5%	54.5%	53.2%	53.2%
Durata del period di osservazione retrospettiva (anni), media (ds)	15.4 (9.1)	14.7 (9.1)	3.3 (0.2)	3.3 (0.2)	7.2 (0.7)*	7.0 (1.0)*	10.5 (1.8)	10.3 (2.1)
Storia di COVID-19 (test antigenico o PCR positivo o diagnosi)	6.5%	6.5%	6.1%	6.1%	5.8%	5.8%	2.7%	2.7%
Storia recente di vaccinazione con vaccini non COVID-19 entro 30 giorni prima o alla data indice	0.8%	0.8%	< 0.1%	< 0.1%	0.1%	0.1%	0.0%	0.0%
In gravidanza alla data indice	0.1%	0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Soggetti immunocompromessi	8.9%	8.9%	5.4%	5.4%	4.4%	4.4%	4.8%	4.8%
Patologia autoimmune o infiammatoria	8.4%	8.4%	4.7%	4.7%	3.5%	3.5%	4.1%	4.1%
Fragilità o altre comorbidità rilevanti	25.8%	25.8%	20.1%	20.1%	22.2%	22.2%	15.4%	15.4%
Soggetti con almeno un indicatore di fragilità nell'anno precedente la data indice	3.0%	2.8%	3.3%	3.3%	1.6%	1.7%	1.7%	1.6%
Almeno un'altra comorbidità rilevante	24.8%	24.7%	17.9%	18.1%	21.1%	21.2%	14.2%	14.2%

^a In CPRD-UK 87 soggetti sono entrati nella coorte di studio in Q4 2020. Ds = deviazione standard.

I 40 eventi di interesse sono stati identificati utilizzando algoritmi basati su codici diagnostici e sono stati definiti in modo quanto più possibile uniforme tra le diverse fonti di dato. Sono stati stimati il tasso di incidenza (IR) per 10.000 anni-persona, la proporzione di casi (PP) per 10.000 soggetti, l'incidenza cumulativa (1-KM) per 10.000 anni-persona, i rapporti di incidenza (IRR), i rapporti di proporzione di casi (PPR), gli hazard ratio (HR), le differenze nei tassi di incidenza (IRD), le differenze nelle proporzioni di casi (PPD), le differenze di incidenza cumulativa (1-KM difference) per 10.000 e il relativo intervallo di confidenza al 95% per ciascuna misura (eccetto per le differenze 1-KM), al fine di descrivere la frequenza e la precisione degli eventi.

Inoltre, le principali stime di associazione provenienti dalle fonti di dato partecipanti, sia per il disegno di coorte sia per il disegno *self-controlled risk interval*, sono state aggregate utilizzando tecniche meta-analitiche qualora fossero disponibili risultati da almeno due fonti di dato. Tuttavia, i risultati della meta-analisi non sono presentati in questo capitolo, poiché qui ci concentriamo sul rischio assoluto piuttosto che sul rischio relativo, considerato più rilevante dal punto di vista della sanità pubblica.

In linea con le raccomandazioni dell'American Statistical Association [9], dell'International Committee of Medical Journal Editors [10] e con il parere di esperti riguardo al possibile uso improprio dei test di significatività statistica [11, 12, 13], 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.

In questo capitolo, i risultati del rapporto sono stati interpretati per delineare l'aumento o la riduzione approssimativa del rischio di insorgenza degli eventi nella popolazione vaccinata con AZD1222 nel periodo di rischio dopo la vaccinazione, rispetto al rischio ipotetico nella popolazione non vaccinata, come stimato nel rapporto sulla base della popolazione abbinata. Questa analisi supplementare non fa parte del PASS di AZD1222 ed è una rielaborazione condotta da ARS Toscana.

Nella **Tabella 2** sono riportati i dati originali estratti dal rapporto finale. Nel caso in cui il rapporto fornisse IR/IRD per 10.000 anni-persona, questi valori sono stati convertiti in IR/IRD per 10.000 giorni-persona, dividendo per 365,25, e successivamente riscaldati a IR/IRD per 10.000 finestre di rischio, moltiplicandoli per il numero di giorni nella finestra di rischio. Ciò ha prodotto un IR riscaldato la cui unità di misura nel tempo-persona varia a seconda dell'evento, incorporando così la durata presunta del rischio nel calcolo.

Tabella 2

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscalati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale					Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio			
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP- Spagna	PHARMO-O-landa	Fine-stra di ri-schio (gior-ni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-O-landa
TTS (venoso)	IR in non vaccinati	0,61	1,76	2,98		1-42	0,07	0,20	0,33	
	IRD	0,09 (-0,32, 0,49)	-1,16 (-2,90, 0,58)	-1,00 (-2,91, 0,90)	NE	1-42	0,01	-0,13	-0,11	NE
TTS (venoso e arterioso)	IR in non vaccinati	0,90	1,91	7,00		1-42	0,10	0,21	0,79	
	IRD	0,19 (-0,28, 0,66)	-0,61 (-2,45, 1,23)	-2,60 (-7,24, 2,04)	NE	1-42	0,02	-0,07	-0,29	NE
Trombocitopenia	IR in non vaccinati	72,77	31,78	165,99	28,13	1-42	8,17	3,57	18,63	3,16
	IRD	23,13 (18,47, 27,79)	-5,18 (-13,23, 2,86)	-21,47 (-38,26, -4,68)	3,86 (-8,41, 16,13)	1-42	2,60	-0,58	-2,41	0,43
Trombocitopenia senza trombosi (venosa)	IR in non vaccinati	72,30	30,41	164,86	28,13	1-42	8,12	3,41	18,51	3,16
	IRD	23,20 (18,56, 27,85)	-4,22 (-12,09, 3,65)	-21,23 (-37,98, -4,48)	3,86 (-8,41, 16,13)	1-42	2,60	-0,47	-2,38	0,43
Trombosi (venosa) senza trombocitopenia	IR in non vaccinati	36,44	60,58	36,71	53,87	1-42	4,09	6,80	4,12	6,05
	IRD	-8,11 (-11,38, -4,83)	-25,40 (-37,77, -13,03)	-7,68 (-15,62, 0,26)	-25,36 (-54,49, 3,78)	1-42	-0,91	-2,85	-0,86	-2,85
Trombocitopenia con asso-ciato sanguinamento	IR in non vaccinati	0,75	1,30	2,64		1-42	0,08	0,15	0,30	
	IRD	0,32 (-0,14, 0,77)	0,20 (-1,44, 1,85)	-0,29 (-2,13, 1,56)	NE	1-42	0,04	0,02	-0,03	NE
Danno cardiaco acuto	IR in non vaccinati	28,45	30,59	31,81	15,66	1-90	6,93	7,45	7,75	3,82
	IRD	9,47 (7,08, 11,85)	-4,60 (-11,05, 1,85)	1,48 (-4,29, 7,24)	0,41 (-7,25, 8,06)	1-90	2,31	-1,12	0,36	0,10
Infarto del miocardio	IR in non vaccinati	17,93	39,28	28,83	6,99	1-28	1,33	2,90	2,13	0,52
	IRD	1,40 (-1,04, 3,84)	-5,30 (-15,83, 5,23)	-5,65 (-13,40, 2,10)	-2,44 (-9,64, 4,76)	1-28	0,10	-0,39	-0,42	-0,18
Pericardite/miocardite	IR in non vaccinati	2,29	3,27	2,60	0,79	1-42	0,26	0,37	0,29	0,09
	IRD	-0,48 (-1,31, 0,34)	-1,16 (-3,36, 1,03)	-0,17 (-2,23, 1,89)	NE	1-42	-0,05	-0,13	-0,02	NE
Cardiomiopatia da stress	IR in non vaccinati	0,10		0,44		1-42	0,01		0,05	
	IRD	0,37 (0,20, 0,55)	NE	NE	NE	1-42	0,04	NE	NE	NE

NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persone, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persone (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale					Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persone corrispondente a 10.000 finestre di rischio			
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale	IR in non vaccinati	0,56				1-42	0,06			
	IRD	0,06 (-0,31, 0,44)				1-42	< 0,01			
Sindrome da perdita capillare*	1-KM in non vaccinati					1-365				
	Differenza 1-KM					1-365				
Narcolessia	IR in non vaccinati	0,28	0,72	0,07		1-42	0,03	0,08	< 0,01	
	IRD	-0,04 (-0,28, 0,21)	-0,32 (-1,25, 0,61)	NE	NE	1-42	> -0,01	-0,04	NE	NE
Sindrome di Guillain-Barré	IR in non vaccinati	0,39	1,11	0,98		1-42	0,04	0,12	0,11	
	IRD	0,01 (-0,27, 0,29)	0,20 (-1,34, 1,74)	0,16 (-1,17, 1,50)	NE	1-42	< 0,01	0,02	0,02	NE
Mielite trasversa	IR in non vaccinati	0,29	0,75			1-90	0,07	0,18		
	IRD	-0,02 (-0,20, 0,17)	-0,55 (-1,33, 0,23)	NE	NE	1-90	> -0,01	-0,13	NE	NE
Encefalite	IR in non vaccinati	1,06	1,59	2,05	1,40	1-42	0,12	0,18	0,23	0,16
	IRD	-0,57 (-1,10, -0,40)	-0,49 (-2,35, 1,38)	-0,91 (-2,48, 0,65)	-0,16 (-2,42, 2,09)	1-42	-0,06	-0,06	-0,10	-0,02
Altre neuropatie periferiche	IR in non vaccinati	1,24	10,91	13,05	10,09	1-42	0,14	1,22	1,46	1,13
	IRD	0,01 (-0,57, 0,58)	-0,35 (-5,09, 4,39)	-2,79 (-6,95, 1,36)	9,40 (2,28, 16,53)	1-42	< 0,01	-0,04	-0,31	1,06
Convulsioni generalizzate	IR in non vaccinati	24,72	28,72	18,16	1,43	0-14	0,95	1,10	0,70	0,05
	IRD	-0,81 (-4,46, 2,84)	5,55 (-6,45, 17,55)	-7,03 (-14,71, 0,65)	NE	0-14	-0,03	0,21	-0,27	NE
Neurite ottica	IR in non vaccinati	0,64	1,97	3,58	0,30	1-42	0,07	0,22	0,40	0,03
	IRD	0,02 (-0,36, 0,40)	-0,06 (-1,57, 1,45)	-1,91 (-5,46, 1,64)	NE	1-42	< 0,01	> -0,01	-0,21	NE
Paralisi di Bell	IR in non vaccinati	0,39	10,88	10,45	2,95	1-42	0,04	1,22	1,17	0,33
	IRD	1,11 (0,05, 2,16)	-2,04 (-6,35, 2,27)	0,42 (-3,65, 4,48)	0,76 (-3,00, 4,51)	1-42	0,12	-0,23	0,05	0,09

NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere); TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia; IR = tasso di incidenza; IRD = differenza nel tasso di incidenza; 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persona, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persona (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale					Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persona corrispondente a 10.000 finestre di rischio			
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP- Spagna	PHARMO- Olanda	Finestra di rischio (giorni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
Disturbi demielinizzanti	1-KM in non vaccinati	3,42	4,24	3,21		1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	1,71	0,55	-1,23	NE	1-365	NA	NA	NA	NA
Miastenia grave	1-KM in non vaccinati	0,29	0,98	0,71	0,18	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,04	0,20	-0,22	NE	1-365	NA	NA	NA	NA
Malattia potenziata associata al vaccino (VAED)	1-KM in non vaccinati	18,26	140,79	185,07	7,23	14-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	-7,54	-95,95	-127,36	-5,45	14-365	NA	NA	NA	NA
Sindrome da distress respiratorio acuto	IR in non vaccinati	0,50	6,11	16,73		1-28	0,04	0,45	1,24	
	IRD	-0,32 (-0,63, -0,02)	-4,00 (-8,46, 0,46)	-12,07 (-17,44, -6,69)	NE	1-28	-0,02	-0,30	-0,89	NE
Anafilassi	IR in non vaccinati	0,05	0,01			0-2	<0,01	<0,01		
	IRD	0,04 (0,01, 0,08)	NE	NE	NE	0-2	<0,01			NE
Reazioni di ipersensibilità di tipo III	1-KM in non vaccinati	11,73	19,82	10,07	1,91	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	9,36	-2,80	1,86	1,53	1-365	NA	NA	NA	NA
Tiroidite autoimmune	1-KM in non vaccinati	2,37	6,69	3,21		1-180	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	-0,42	-1,15	-0,29	NE	1-180	NA	NA	NA	NA
Dermatomirosite	IR in non vaccinati	0,15	0,56	0,11		1-42	0,02	0,06	0,01	
	IRD	0,02 (-0,19, 0,23)	-0,26 (-1,01, 0,48)	NE	NE	1-42	<0,01	-0,03	NE	NE
Danno renale acuto	IR in non vaccinati	19,90	41,65	54,08		1-14	0,71	1,48	1,92	
	RD	-2,99 (-6,44, 0,45)	-27,13 (-44,74, -9,52)	-21,47 (-34,92, -8,03)	NE	1-14	-0,11	-0,96	-0,76	NE
Danno epatico acuto	IR in non vaccinati	1,00	5,46	2,80		1-14	0,04	0,19	0,10	
	IRD	-0,16 (-0,86, 0,54)	-3,05 (-7,25, 1,15)	-0,98 (-3,47, 1,52)	NE	1-14	>-0,01	-0,11	-0,03	NE

NA = non applicabile, NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Tabella 2 (segue)

Tassi di incidenza (IR) e differenze nei tassi di incidenza (IRD) per 10.000 anni-persone, e incidenza cumulativa (1-KM) e differenza di incidenza cumulativa (differenza 1-KM) nella finestra di rischio riportati nel Report Finale

Per gli IR/IRD presentati nel Report, questi sono stati riscaldati alla finestra di rischio, a seguito di un'operazione supplementare effettuata da ARS Toscana per gli scopi di questo capitolo

Eventi avversi di interesse	Misura di base per 10.000 anni-persone (IRD e IR) o per 10.000 persone (1-KM e differenza 1-KM)	Dati presentati nel Report Finale					Incidenza e differenza di incidenza riscalate al numero di casi per unità di tempo-persone corrispondente a 10.000 finestre di rischio			
		CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP- Spagna	PHARMO-Olanda	Fine-stra di ri-schio (gior-ni)	CPRD-UK	VID-Spagna	SIDIAP-Spagna	PHARMO-Olanda
Pancreatite acuta	1-KM in non vaccinati	2,97	6,47	6,68	2,07	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,70	1,63	0,92	0,32	1-365	NA	NA	NA	NA
Eritema multiforme	1-KM in non vaccinati	0,21	0,29	0,48	0,11	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,07	0,33	-0,05	NE	1-365	NA	NA	NA	NA
Lesioni simil-geloni	1-KM in non vaccinati	1,31	0,40	2,23	5,15	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,58	0,20	0,86	-1,89	1-365	NA	NA	NA	NA
Fibromialgia	1-KM in non vaccinati	6,34	15,12	12,52	1,87	91-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	1,00	-4,20	-1,66	2,38	91-365	NA	NA	NA	NA
Artrite asettica acuta	IR in non vaccinati	0,08				1-42	< 0,01			
	IRD	0,00 (-0,11, 0,11)			NE	1-42	< 0,01			
Rabdomiolisi	IR in non vaccinati	0,88	3,89	3,32		1-42	0,10	0,44	0,37	
	IRD	-0,04 (-0,49, 0,42)	-1,78 (-4,50, 0,93)	-2,41 (-5,25, 0,44)	NE	1-42	> -0,01	-0,20	-0,27	NE
Sindrome infiammatoria multisistemica	IR in non vaccinati			0,23		1-42			0,03	
	IRD	NE	NE	NE	NE	1-42	NE	NE	NE	NE
Morte improvvisa*	IR in non vaccinati					0-6				
	IRD					0-6				
Anosmia/ageusia	1-KM in non vaccinati	10,97	11,14	9,02	7,13	1-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,11	3,98	-2,66	-0,55	1-365	NA	NA	NA	NA
Sindrome da stanchezza cronica	1-KM in non vaccinati	0,90	1,74	1,34	0,12	183-365	NA	NA	NA	NA
	Differenza 1-KM	0,32	-0,39	NE	NE	183-365	NA	NA	NA	NA

NA = non applicabile, NE = non stimato (utilizzato quando si sono verificati meno di 3 eventi nella coorte AZD1222 o nella coorte di confronto, oppure quando il modello non è riuscito a convergere), TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia, IR = tasso di incidenza, IRD = differenza nel tasso di incidenza, 1-KM = incidenza cumulativa.

* Per l'analisi principale, meno di 5 eventi di sindrome da perdita capillare durante il periodo di rischio sono stati registrati in CPRD-UK, e nessun evento è stato registrato nel database PHARMO-Olanda. L'incidenza cumulativa aggiustata in CPRD era pari a 0 per 10.000 soggetti. Non è stato possibile stimare gli HR aggiustati o le differenze 1-KM in CPRD-UK poiché sono stati registrati meno di 3 eventi.

§ Per l'analisi principale, il numero totale di eventi di morte improvvisa durante il periodo di rischio era basso in CPRD-UK e nessun evento è stato registrato nella finestra di rischio nelle altre fonti di dato.

Nella **Tabella 3**, è stata utilizzata come riferimento una popolazione di 1 milione di persone, poiché è un numero simile alla popolazione della Regione Toscana, e sono stati applicati i valori della Tabella 2 a questa popolazione ipotetica. Ciò ha comportato le seguenti operazioni e assunzioni:

Se il rapporto forniva il valore 1-KM e la differenza 1-KM, questi sono stati moltiplicati per 100 per ottenere il numero di casi ipotetici nei non vaccinati e i casi aggiuntivi o evitati nei vaccinati con AZD1222.

Se il rapporto forniva l'IR per 10.000 anni-persona, l'IR e l'IRD riscaldati sono stati moltiplicati per 100. Questo equivale ad assumere che ogni giorno il numero di persone a rischio rimanga 1.000.000, mentre in realtà si riduce di una quantità corrispondente al tasso di incidenza giornaliero. Poiché le incidenze sono molto basse, questa assunzione genera una sovrastima trascurabile, adottata per semplificare la comprensione del calcolo.

I casi aggiuntivi o evitati nei vaccinati con AZD1222 sono riportati con il segno “+” o “-”, poiché rappresentano la differenza rispetto ai casi attesi nei non vaccinati.

Escludendo i due eventi di TTS (trombosi con trombocitopenia), discussi in un altro capitolo di questo Rapporto, dei rimanenti 38 eventi di interesse analizzati, per 29 di essi non è stata riscontrata un'associazione con un aumento dei casi tra i vaccinati con AZD1222. In questi casi, il nome dell'evento di interesse è riportato con formato regolare nelle in **Tabella 2** e **Tabella 3**. Ognuno di questi eventi è stato discusso approfonditamente nel report finale dello studio, e la discussione è stata supportata anche dai risultati delle analisi con gli altri gruppi di confronto (comparatori attivi mRNA e comparatori storici), che però non sono riportati in questo capitolo. Per illustrare il tipo di ragionamento che ha portato a queste conclusioni, riportiamo brevemente la discussione di alcuni esempi.

In molti casi, la motivazione era che si è osservata una riduzione del numero di casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 in tutte le fonti di dato. Questo è accaduto, ad esempio, per encefalite, mielite trasversa, rabdomiolisi o eventi associati alla COVID-19 stessa (ad esempio, sindrome da distress respiratorio acuto). In altri casi, le stime erano molto imprecise (pochi casi rispetto a quelli attesi) oppure i risultati erano incoerenti tra l'analisi principale e le altre analisi (cioè, con gli altri comparator), o ancora vi erano altre fonti di bias. Nel caso di follow-up prolungato, ad esempio per la pancreatite acuta (1-365 giorni), i risultati erano spesso incoerenti nel tempo, poiché il numero di comparator non vaccinati diminuiva sensibilmente: come evidenziato sopra, la maggior parte dei comparator aveva una durata mediana di follow-up compresa tra 1,0 e 3,2 mesi, principalmente perché nel frattempo si vaccinavano.

Tabella 3

Numero approssimativo di casi che sarebbero stati osservati nella finestra di rischio in 1.000.000 soggetti non vaccinati, e numero approssimativo di casi aggiuntivi (+) o evitati (-) in 1.000.000 soggetti vaccinati con AZD1222

Eventi avversi di interesse	CPRD-UK			VID-Spagna		SIDIAP- Spagna		PHARMO-Olanda	
	Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio			Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio		Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio		Casi in 1.000.000 persone nella finestra di rischio	
	finestra di rischio (giorni)	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati	casi attesi nei non vaccinati	casi aggiuntivi (+) o evitati (-) nei vaccinati
TTS (venoso)	1-42	7	+1	20	-13	33	-11		NE
TTS (venoso e arterioso)	1-42	10	+2	21	-7	79	-28		NE
Trombocitopenia	1-42	817	+260	357	-57	1863	-241	316	+43
Trombocitopenia senza trombosi (venosa)	1-42	811	+260	341	-47	1851	-238	316	+43
Trombosi (venosa) senza trombocitopenia	1-42	409	-91	680	-285	412	-86	605	-285
Trombocitopenia con associato sanguinamento	1-42	8	+4	15	+2	30	-3		NE
Danno cardiaco acuto	1-90	693	+231	745	-112	775	+36	382	+10
Infarto del miocardio	1-28	133	+10	290	-39	213	-42	52	-18
Pericardite/miocardite	1-42	26	-5	37	-13	28	-2	9	NE
Cardiomiopatia da stress	1-42	1	+4		NE	5	NE		NE
Sindrome da tachicardia ortostatica posturale	1-42	6	< +1						
Sindrome da perdita capillare	1-365								
Narcolessia	1-42	3	> -1	8	-4	< +1	NE		NE
Sindrome di Guillain-Barré	1-42	4	< +1	12	+2	11	+2		NE
Mielite trasversa	1-90	7	> -1	18	-13		NE		NE
Encefalite	1-42	12	-6	18	-6	23	-10	16	-2
Altre neuropatie periferiche	1-42	14	< +1	122	-4	146	-31	112	+106
Convulsioni generalizzate	0-14	95	-3	110	+21	70	-27	5	NE
Neurite ottica	1-42	7	< 1	22	> -1	40	-21	3	NE
Paralisi di Bell	1-42	4	+12	122	-23	117	+5	33	+9
Disturbi demielinizzanti	1-365	342	+171	424	+55	321	-123		NE
Miastenia grave	1-365	28	+4	98	+20	71	-22	18	NE
Malattia potenziata associata al vaccino (VAED)	14-365	1826	-754	14079	-9595	18507	-12736	723	-545
Sindrome da distress respiratorio acuto	1-28	4	-2	45	-30	124	-89		NE
Anafilassi	0-2	< 1	< +1	< 1	NE		NE		NE
Reazioni di ipersensibilità di tipo III	1-365	1173	+936	1982	-280	1007	+186	191	+153
Tiroidite autoimmune	1-180	237	-42	669	-114	321	-28		NE
Dermatomirosite	1-42	2	< +1	6	-3	1	NE		NE
Danno renale acuto	1-14	71	-11	148	-96	192	-76		
Danno epatico acuto	1-14	4	> -1	19	-11	19	-11		NE
Pancreatite acuta	1-365	297	+70	647	+163	668	+92	206	+32
Eritema multiforme	1-365	21	+7	28	+33	48	-5	11	NE
Lesioni simil-geloni	1-365	131	+57	40	+20	223	+86	515	-189
Fibromialgia	91-365	0	< +1	-420	NE	-166	NE	+238	NE
Artrite asettica acuta	1-42	< +1	< +1						NE
Rabdomiolisi	1-42	10	> -1	44	-20	37	-27		NE
Sindrome infiammatoria multisistemica	1-42		NE		NE	3	NE		NE
Morte improvvisa	0-6								
Anosmia/ageusia	1-365	1097	+11	1114	+398	902	-266	713	-55
Sindrome da stanchezza cronica	183-365	90	+32	174	-39	134	NE	12	NE

NE = non stimato, TTS = Sindrome da trombosi con trombocitopenia.

D'altra parte, in nove eventi si è osservato un possibile aumento dei casi nei vaccinati con AZD1222. Questi eventi, evidenziati in **grassetto** in **Tabella 2** e **Tabella 3**, includono:

Per la trombocitopenia, due fonti di dato hanno osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 817 e 316 casi attesi per milione, potrebbe esserci stato un aumento rispettivamente di 260 e 43 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.

- Nel caso della trombocitopenia senza trombosi (venosa), due fonti di dato hanno osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 811 e 316 casi attesi, è possibile che vi sia stato un aumento rispettivamente di 260 e 43 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- La trombocitopenia con associato sanguinamento è stata osservata in tre fonti di dato, di cui una ha riportato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre due, a fronte di 8 e 15 casi attesi, potrebbe esserci stato un aumento rispettivamente di 4 e 2 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- La cardiomiopatia da stress è stata osservata in una sola fonte di dato, dove, a fronte di 1 caso per milione atteso, è possibile che ci siano stati 4 casi aggiuntivi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- La sindrome da tachicardia ortostatica posturale è stata osservata in una sola fonte di dato, e con 6 casi per milione attesi, è possibile che ci sia stato meno di 1 caso aggiuntivo tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- Per la sindrome di Guillain-Barré, in 3 fonti di dato, a fronte di 4, 12 e 11 casi attesi rispettivamente, potrebbe esserci stato un aumento di <1, 2 e 2 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 nella finestra di rischio di 42 giorni successivi alla vaccinazione.
- Nel caso della paralisi di Bell, una fonte di dato ha osservato una riduzione dei casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222, mentre nelle altre 3, a fronte di 4, 117 e 33 casi attesi, è possibile che vi sia stato un aumento rispettivamente di 12, 5 e 9 casi tra i soggetti vaccinati con AZD1222 entro 42 giorni dalla vaccinazione.
- Per l'anafilassi, in una fonte di dato, con meno di un caso atteso in 2 giorni, è possibile che vi sia stato un caso aggiuntivo tra i soggetti vaccinati con AZD1222.
- L'eritema multiforme è stato osservato in una sola fonte di dato, dove il vaccino sembrava ridurre il numero di casi, mentre in altre due fonti di dato, a fronte di 21 e 28 casi attesi, è possibile che ci siano stati rispettivamente 7 e 33 casi aggiuntivi entro 365 giorni.

Le evidenze presentate nel report finale di questo studio rappresentano un'analisi molto approfondita dei dati disponibili fino ad oggi. Ciò si aggiunge alla rapida generazione di evidenze che l'EMA ha ottenuto durante la campagna vaccinale dagli studi ECVI e CVM [14, 15], ai quali ARS ha potuto contribuire attivamente con i dati. Grazie a questo studio, la generazione rapida di evidenze potrà ulteriormente migliorare in futuro, per guidare le decisioni regolatorie durante la campagna vaccinale.

Se i dati ARS fossero stati inclusi nel report, ciò avrebbe ulteriormente migliorato la diversità dei dati considerati e avrebbe arricchito ulteriormente la discussione dei risultati.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nel periodo compreso tra 1 e 42 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di trombocitopenia, trombocitopenia senza trombosi (venosa), trombocitopenia con associato sanguinamento, cardiomiopatia da stress, sindrome da tachicardia ortostatica posturale, sindrome di Guillain-Barré e paralisi di Bell. Nel periodo compreso tra 0 e 2 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di anafilassi. Nel periodo compreso tra 1 e 365 giorni dopo la somministrazione della prima dose di AZD1222, è stato osservato un possibile aumento del rischio di eritema multiforme. Complessivamente, il possibile aumento del rischio per ciascun evento è stato inferiore a 33 casi aggiuntivi per 1.000.000 di persone vaccinate, con l'eccezione di 260 casi aggiuntivi per 1.000.000 di soggetti vaccinati osservati in una fonte di dato per trombocitopenia e trombocitopenia senza trombosi (venosa).

A causa della sua natura, questo rapporto discute esclusivamente i rischi, senza considerare i benefici del vaccino.

Se i dati ARS fossero stati inclusi nel rapporto, ciò avrebbe ulteriormente migliorato la diversità dei dati considerati e avrebbe arricchito ulteriormente la discussione dei risultati.

Durante la campagna di vaccinazione contro la COVID-19, era già stato istituito un monitoraggio rapido del rischio, a cui ARS Toscana ha contribuito. Lo studio che presentiamo in questo capitolo fornisce una valutazione più complessa rispetto a quella prodotta durante la campagna di vaccinazione. Inoltre, 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 quando il vaccino AZD1222 era ancora in commercio.

Grazie a questo studio, in futuro, una valutazione complessa simile potrà essere integrata nella generazione rapida di evidenze, per guidare le decisioni regolatorie durante la campagna vaccinale.

Riferimenti bibliografici

- [1] EMA-HMA Catalogue entry of this PASS <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3319/administrative-details>
- [2] Minutes PRAC approving PASS protocol: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf
- [3] AZD1222 EU RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Minutes PRAC discussing PASS intermediate report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf
- [7] 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
- [8] Code of Conduct of the European Network of Centers for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology (ENCePP): https://encepp.europa.eu/document/download/e504e741-1813-4327-85d5-0f7ac8214ca1_en?filename=ENCePPCodeofConduct.pdf
- [9] Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: context, process, and purpose. *Am Stat* 2016;70(2):129-33.
- [10] 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>
- [11] 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
- [12] Nature editorial. It's time to talk about ditching statistical significance. *Nature* 2019;567(7748):283
- [13] 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
- [14] ECVI Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3574/administrative-details>
- [15] CVM Rapid Safety Assessment of SARS-CoV-2 vaccines in EU Member States using electronic health care datasources. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3575/administrative-details>