



PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO FARMACI IN TOSCANA 2022

Sorveglianza della sicurezza dei vaccini
per l'Agencia europea del farmaco

Rosa Gini, Davide Messina

ARS Toscana

WEBINAR

14 dicembre 2022

Le domande

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID19: Early Covid Vaccine Monitoring

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

Studio post-autorizzativo sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID19: Covid Vaccine Monitoring

Qual è stato l'impatto delle vaccinazioni contro il COVID19 sul rischio di sviluppare miocardite e/o pericardite in Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito?

Il contesto: mandato

All'inizio della campagna vaccinale contro il coronavirus, nell'ottobre 2020, l'EMA ha lanciato un bando pubblico per complementare il sistema di sorveglianza

Il bando è stato vinto da un progetto denominato Early Covid Vaccine Monitoring (ECVM). Il progetto si basava sui risultati di ACCESS, un progetto finanziato dall'EMA nel periodo precedente [3,4,5]. ECVM aveva l'incarico di monitorare la lista di eventi avversi di interesse creati dal progetto SPEAC (Safety Platform for Emergency vACcines) della Brighton Collaboration e altri eventi potenzialmente associati all'esposizione al vaccino che erano stati individuati da ACCESS o che fossero emersi durante la campagna vaccinale. L'obiettivo del monitoraggio non era stabilire nessi causali, bensì fornire bimestralmente, quasi in tempo reale, stime quantitative di popolazioni di esposti e di incidenza di eventi, calcolate su quattro basi di dati europee, per complementare il sistema di segnalazione spontanea

Nel gennaio 2021, agli inizi della campagna vaccinale contro il COVID-19, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha lanciato un bando per selezionare un progetto destinato ad approfondire eventuali segnali di sicurezza legati all'uso dei vaccini antiCOVID-19 che si fossero presentati nei due anni successivi l'inizio dell'utilizzo degli stessi nella popolazione europea.

Il bando è stato vinto da un progetto denominato Covid Vaccine Monitoring (CVM). Come altri progetti su questo tema, anche il progetto CVM era stato presentato all'EMA dall'associazione di istituzioni di ricerca VACCINE monitoring Collaboration for Europe (VAC4EU) di cui ARS Toscana è parte. Il progetto è tuttora in corso e risponde ai quesiti dell'EMA presentando rapporti che vengono discussi nelle riunioni del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC).

Il ruolo di ARS: software aperto

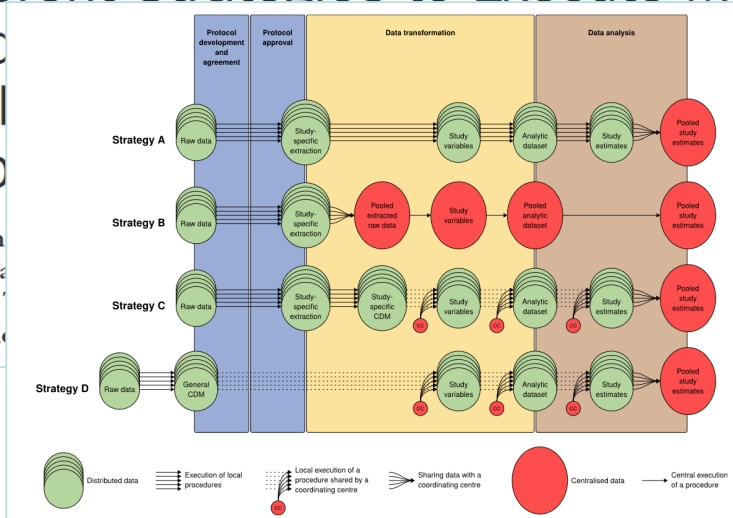
ARS Toscana ha contribuito allo studio ECVM su diversi fronti: usando le proprie competenze metodologiche per lo sviluppo del protocollo di studio; eseguendo estrazione e analisi delle informazioni contenute nel database a propria disposizione e interpretando i risultati. Inoltre, ha eseguito la programmazione dello script che ha prodotto i risultati in tutte e quattro le basi di dati (<https://ars-toscana.github.io/ECVM/en/>), secondo il modello distribuito di conduzione degli studi multidatabase

REVIEW

Different Strategies to Execute Multi-Datab

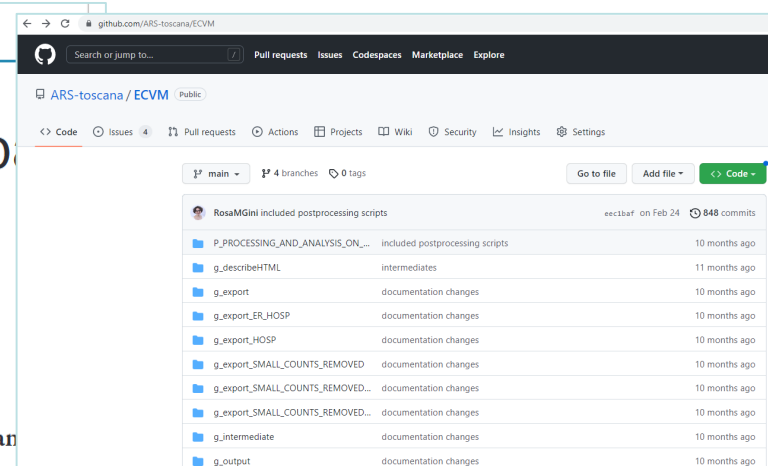
Stud
Real
Euro

Rona Gin
Alexandra
Gianluca
and metho



e in
n the

nalisa Landi^{5,6} ID, Jim Slattery⁴, and
of EU data sources



Il ruolo di ARS: software aperto

From Inception to ConcePTION: Genes a Network to Support Better Monitoring Communication of Medication Safety Pregnancy and Breastfeeding

Nicolas H. Thurin^{1,*†}, Romin Pajouheshnia^{2,†}, Giuseppe Roberto^{3,†}, Caitlin Dodd⁴, Gi
Claudia Bartolini³, Olga Paoletti³, Hedvig Nordeng⁴, Helle Wallach-Kildemoes⁴, Vera E
Elena Dudukina⁵, Thomas MacDonald⁶, Giorgia De Paoli⁶, Maria Loane⁷, Christine Da
Anna-Belle Beau⁸, Cécile Droz-Perroteau¹, Régis Lassalle¹, Jorieke Bergman⁹, Karin Sw
Clara Caverro-Carbonell¹², Laia Barrachina-Bonet¹², Ainhoa Gomez-Lumbreras¹³, Mari
María Aragón¹³, Amanda J. Neville¹⁴, Aurora Puccini¹⁵, Anna Pierini¹⁶, Valentina Ientile¹⁷, Gianluca Trifirò¹⁸,
Anke Rissmann¹⁹, Maarit K. Leinonen²⁰, Visa Martikainen²⁰, Sue Jordan²¹, Daniel Thayer²¹, Ieuan Scanlon²¹,
Mary E. Georgiou²², Marianne Cunningham²², Morris Swertz⁹, Miriam Sturkenboom²³ and Rosa Gini³

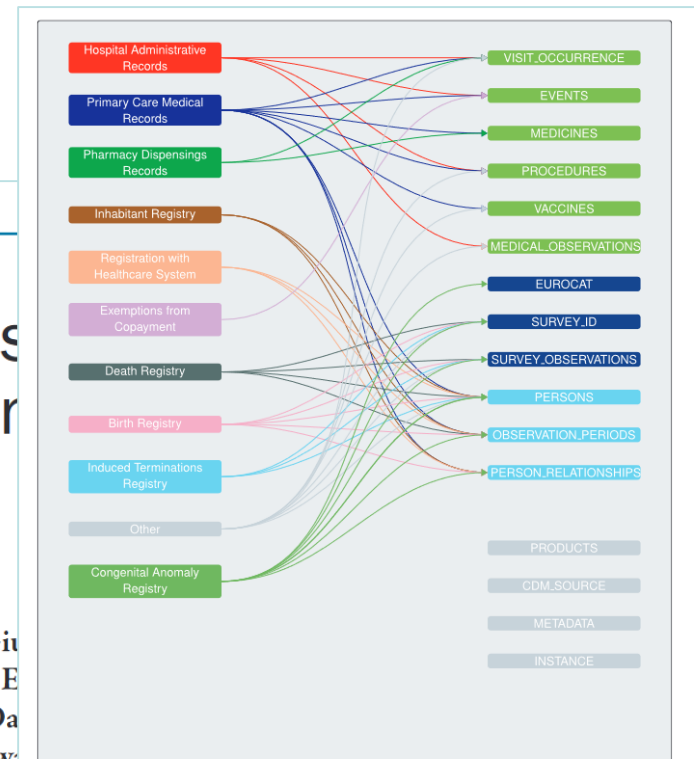


Figure 4 Common ETL between original families of data banks and tables of the ConcePTION CDM version 2.2. In the Figure, each arrow represents a pair formed by an original family of data bank and a ConcePTION CDM target table. CDM, Common Data Model.

Il ruolo di ARS: aderenza al Codice di Condotta ENCePP

Received: 15 January 2019 | Revised: 8 February 2019 | Accepted: 12 February 2019
 DOI: 10.1002/pds.4763

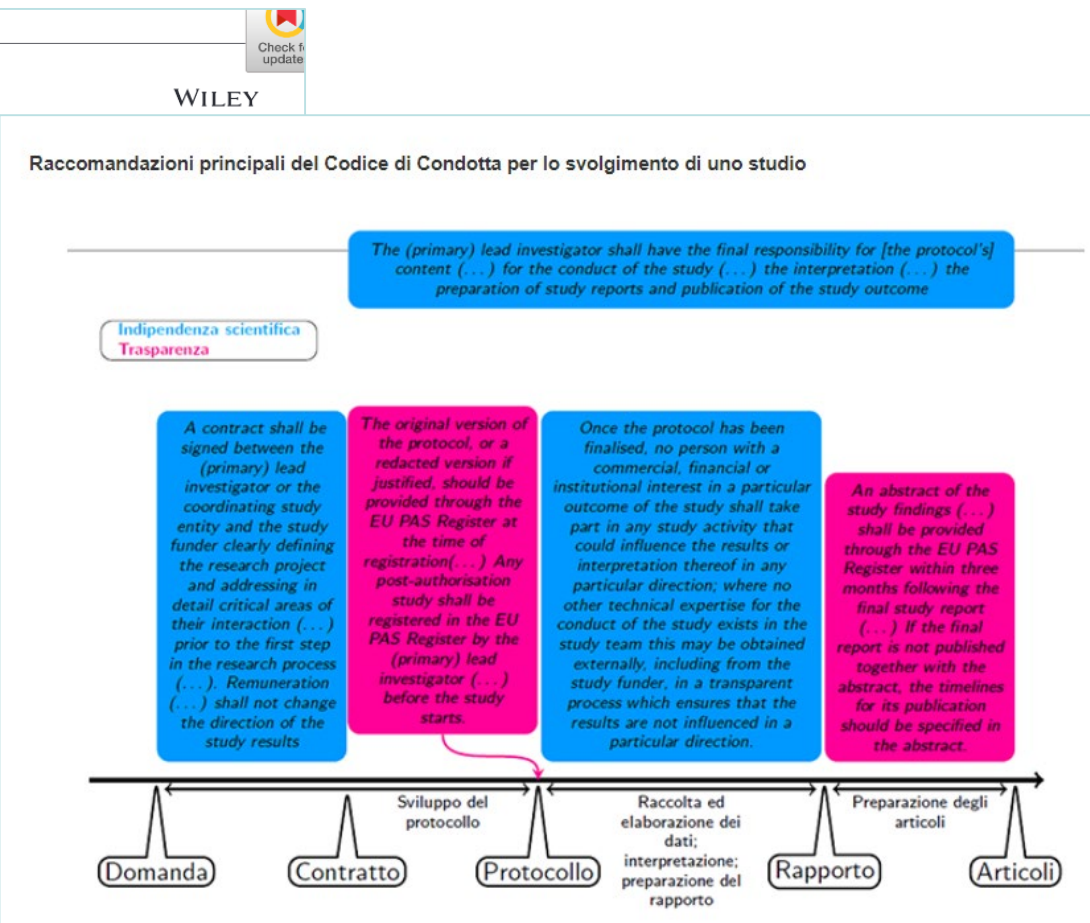
REVIEW

The ENCePP Code of Conduct: A best practice for ensuring independence and transparency in noninterventive postauthorisation studies

Rosa Gini¹ | Xavier Fournie² | Helen Dolk³ | Xavier Kurz⁴ | François Simondon⁶ | Valerie Strassmann⁷ | Kathi Apostolidis⁸

Abstract
Purpose: The ENCePP Code of Conduct provides independent and transparent pharmacoepidemiological research. It provides a common reference, practical implementation of key principles, and a revision defines scientific independence and clarification of the funder from the investigator's scientific responsibility. The lead investigator is not employed by the funder.
Method: To assess how the revised Code fits the needs of pharmacoepidemiology research in Europe, we first surveyed the use of the revised Code against ISPE Good Pharmacovigilance Practice (GVP) and the ADVANCE Code of Conduct. We surveyed stakeholders on its value and practical applicability. Representatives of the target groups described their experience and expectations.
Results: Unmet needs in pharmacoepidemiological research require unique guidance on roles and responsibilities of

¹Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia regionale di sanità della Toscana, Florence, Italy
²Global Medical Affairs, ICON Commercialisation & Outcomes, Lyon, France
³Faculty of Life and Health Sciences, University of Ulster at Jordanstown, Jordanstown, UK
⁴Pharmacovigilance and Epidemiology Department, Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division, European Medicines Agency, Amsterdam, The Netherlands
⁵Global Epidemiology, Merck Group, Darmstadt, Germany
⁶Mother and Child Health Research Unit IRD, Université Paris Descartes, Paris, France
⁷Pharmacovigilanz, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn, Germany
⁸Vice President, European Cancer Patient Coalition (EPCP), Brussels, Belgium



Early Covid Vaccine Monitoring

È stato previsto il monitoraggio dei seguenti 29 eventi avversi di interesse:

- Aritmia (Arrhythmia)
- Insufficienza cardiaca (Heart failure)
- Sindrome coronarica acuta (Acute coronary artery disease)
- Miocardite o pericardite (Myo/pericarditis)
- Cardiomiopatia da stress (Stress Cardiomyopathy)
- Ictus emorragico (Hemorrhagic stroke)
- Ictus ischemico (Ischemic Stroke)
- Microangiopatia (Microangiopathy)
- Microangiopatia trombotica (Thrombotic microangiopathy)
- Trombocitopenia (Thrombocytopenia)
- Mielite trasversa (Transverse myelitis)
- Tromboembolismo venoso (Venous thromboembolism)
- Coagulazione Intravascolare Disseminata (Disseminated Intravascular Coagulation)
- Encefalomielite acuta disseminata (Acute disseminated encephalomyelitis)
- Meningoencefalite (Meningo-encephalitis)

Il monitoraggio della morte improvvisa e del diabete di tipo 1 erano stati previsti ma si sono rivelati impossibili nelle fonti di dato incluse nello studio. Durante lo svolgimento della campagna vaccinale, alcuni eventi avversi più dettagliati sono stati aggiunti alla lista, in quanto si sono rivelati necessari per approfondire dei sospetti:

- Sindrome trombotica trombocitopenica (Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome)
- Miocardite (Myocarditis)
- Pericardite (Pericarditis)

Tra gennaio e ottobre 2021 il monitoraggio ha seguito le indicazioni del progetto ADVANCE [8,9]: l'incidenza degli eventi è stata calcolata sia per settimana di calendario che per settimana dopo la vaccinazione, retrospettivamente a partire dal gennaio 2020 (per avere a disposizione un lungo periodo di tempo di persone non vaccinate) e cumulando poi

le la campagna proseguiva. Le coorti per dose e per marca di vaccino) erano una forma grave di COVID-19. I dati in posizione del PRAC.

The screenshot shows a Zenodo record page for the paper "Cohort monitoring of Adverse Events of Special Interest and COVID-19 diagnoses prior to and after COVID-19 vaccination". The page includes the title, authors (Sturkenboom, MQJM, Messina, D, Paoletti, O, de Burgos, A, Garcia, P, Huerta Álvarez Consuelo, Llorente, A, Klungel, O, Martin, M, Martinez, M, Martin, I, Overbeek, J, Souverein, P, Swart, K, Gini, R), publication date (June 27, 2022), and various statistics (636 views, 537 downloads). It also features the OpenAIRE logo and a Creative Commons Attribution 4.0 International license.

Monitoraggio in tempo reale della sicurezza dei vaccini: l'esperienza del progetto ADVANCE nel vaccino contro la pertosse

Con quale frequenza i bambini vaccinati in Toscana contro la pertosse dal 2014 al 2017 hanno sperimentato come effetti avversi febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente? È possibile monitorare questi ed altri eventi avversi ai vaccini in tempo reale?

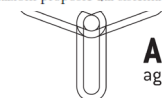
Il rischio di accedere al Pronto soccorso o a un ricovero per pianto persistente o ipotonia/irresponsività non differisce tra il periodo esposto e quello di riferimento.

Il rischio di accedere al Pronto soccorso o a un ricovero per febbre nei tre giorni successivi alla seconda dose del vaccino per la pertosse è risultato maggiore rispetto al rischio di riferimento. Anche nel caso delle altre dosi il rischio è più elevato, ma non in modo significativo. Benché il rischio assoluto sia basso, questo dato supporta l'abitudine dei clinici e delle famiglie di scegliere il momento di vaccinare un bambino in un periodo in cui è in salute, specialmente nel caso della seconda dose.

Il monitoraggio in tempo reale della sicurezza del vaccino contro la pertosse si è reso possibile in altri centri di ricerca italiani ed europei nel contesto del progetto ADVANCE. Il monitoraggio può essere attuato altrettanto tempestivamente anche in Toscana, purché l'ARS abbia accesso ai dati che la Regione raccoglie in tempo reale.

I risultati del progetto ADVANCE suggeriscono che è possibile realizzare uno strumento simile anche per altri vaccini e altri eventi avversi, creando una fonte di informazione completamente trasparente, che può rinforzare nei clinici e nella popolazione la fiducia nelle vaccinazioni proposte dal sistema sanitario.

2018 101



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Early Covid Vaccine Monitoring

Variabile	Values	ARS Toscana	
Popolazione in studio	N	3.489.623	
Anni di follow up	Anni-persona	5.103.641	
Età in anni	Min	0	
	P25	29	
	P50	49	
	Media	47	
	P75	66	
	Massimo	119	
Età in categorie	0-4	113.669	3,3%
	5-11	211.885	6,1%
	12-17	185.910	5,3%
	18-24	212.915	6,1%
	25-29	155.684	4,5%
	30-39	359.062	10,3%
	40-49	521.342	14,9%
	50-59	562.496	16,1%
	60-69	448.863	12,9%
	70-79	401.694	11,5%
80+	316.103	9,1%	
Popolazione con fattori di rischio di COVID grave	Malattie cardiovascolari	969.895	27,8%
	Cancro	84.142	2,4%
	Malattie croniche polmonari	195.898	5,6%
	HIV	8.728	0,3%
	Insufficienza renale cronica	17.536	0,5%
	Diabete	193.969	5,6%
	Obesità	5.391	0,2%
	Sickle cell disease	3.560	0,1%
	Use di immunosoppressori	207.855	6%
	Almeno uno tra I fattori precedenti	1.200.345	34,4%

Variabile	Valori	Pfizer		Moderna		AstraZen-eca		J&J	
Persone con la 1ª dose	N	1.320.326	69,6%	184.013	9,7%	332.872	17,6%	58.513	3,1%
follow-up prima della seconda dose (anni)	Anni-persona	87.593	50,5%	13.726	7,9%	66.133	38,1%	6.140	3,5%
Month 1st vaccination		Dicembre 2020		Gennaio 2021		Febbraio 2021		Marzo 2021	
2020 Dicembre	N	1.583	0,1%	0	0%	0	0%	0	0%
2021 Gennaio	N	62.665	4,7%	2.984	1,6%	0	0%	0	0%
2021 Febbraio	N	68.773	5,2%	5.938	3,2%	48.174	14,5%	0	0%
2021 Marzo	N	117.022	8,9%	28.654	15,6%	89.203	26,8%	1	0%
2021 Aprile	N	248.304	18,8%	26.011	14,1%	110.435	33,2%	10.250	17,5%
2021 Maggio	N	338.400	25,6%	60.291	32,8%	82.873	24,9%	24.871	42,5%
2021 Giugno	N	483.579	36,6%	60.135	32,7%	2.187	0,7%	23.391	40%
Età in anni	Min	11		9		1		18	
	P25	48		39		57		60	
	P50	59		57		69		62	
	Media	60		52		63		65	
	P75	76		64		74		69	
	Max	108		103		91		102	
Età in categorie	0-4	0	0%	0	0%	1	0%	0	0%
	5-11	1	0%	2	0%	1	0%	0	0%
	12-17	13.924	1,1%	120	0,1%	0	0%	0	0%
	18-24	61.759	4,7%	13.613	7,4%	2.004	0,6%	58	0,1%
	25-29	37.391	2,8%	4.497	2,4%	5.606	1,7%	78	0,1%
	30-39	103.599	7,8%	30.177	16,4%	15.756	4,7%	206	0,4%
	40-49	148.244	11,2%	27.111	14,7%	34.948	10,5%	434	0,7%
	50-59	297.275	22,5%	51.110	27,8%	36.370	10,9%	7.014	12%
	60-69	216.806	16,4%	33.056	18%	79.766	24%	37.411	63,9%
	70-79	152.143	11,5%	23.050	12,5%	158.292	47,6%	13.162	22,5%
	80+	289.184	21,9%	1.277	0,7%	128	0%	150	0,3%
	Malattie cardiovascolari	620.684	47%	70.923	38,5%	162.002	48,7%	28.471	48,7%
	Cancro	57.368	4,3%	20.967	11,4%	8.821	2,6%	1.344	2,3%
Malattie croniche polmonari	123.168	9,3%	16.360	8,9%	25.816	7,8%	4.191	7,2%	
HIV	4.228	0,3%	1.779	1%	389	0,1%	78	0,1%	
Insufficienza renale cronica	15.140	1,1%	4.210	2,3%	877	0,3%	120	0,2%	
Diabete	134.732	10,2%	19.235	10,5%	18.690	5,6%	3.254	5,6%	
Obesità	5.101	0,4%	1.057	0,6%	589	0,2%	125	0,2%	
Sickle cell disease	2.504	0,2%	603	0,3%	185	0,1%	19	0%	
Use di immunosoppressori	192.122	14,6%	33.640	18,3%	42.622	12,8%	7.761	13,3%	
Almeno uno tra I fattori precedenti	739.700	56%	94.645	51,4%	188.759	56,7%	33.550	57,3%	

Popolazione con fattori di rischio di COVID grave al momento della prima vaccinazione

Early Covid Vaccine Monitoring

Un esempio: eritema multiforme

L'eritema multiforme è una reazione infiammatoria caratterizzata da lesioni cutanee a bersaglio o a iride. L'eritema multiforme si manifesta con un esordio improvviso di macule, papule, pomfi, vescicole, bolle, anche in a livello delle estremità distali (che spesso includono piedi) e sul volto. Alcuni pazienti presentano prurito spontaneamente, di solito quindi non è necessario a

Eritema multiforme nelle quattro sorgenti di dato. Tasso di incidenza, standardizzato per età, nella popolazione prima dell'inizio della campagna vaccinale (background). Per ciascun vaccino e dose, e per le due dosi messe insieme: differenza tra il tasso di incidenza nei 28 giorni dopo la dose e il background, standardizzata per età. Per le sole due dosi messe insieme: numero di eventi osservati, rapporto tra tassi di incidenza grezzo e aggiustato con un modello di Poisson con effetti casuali. Tassi e differenze sono calcolati per 100.000 anni-persona. Tutte le misure sono accompagnate da intervalli di confidenza al 95%

Vaccino	Dose	Differenza tra tassi, standardizzata per età, con intervalli di confidenza del 95%	Numero di eventi	Rapporto grezzo tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%	Rapporto aggiustato tra tassi di incidenza, con intervallo di confidenza del 95%
Nessuno	Background	4,81 (4,54;5,10)			
Pfizer	1	-2,19 (-3,95;-0,43)			
	2	-2,00 (-4,17;0,17)			
	1 e 2	-1,96 (-3,52;-0,39)	21	0,77 (0,43;1,37)	0,79 (0,51;1,23)
AZ	1	-1,98 (-3,65;-0,30)			
	2	-3,37 (-5,14;-1,60)			
	1 e 2	-2,18 (-3,59;-0,78)	17	0,83 (0,51;1,34)	0,90 (0,56;1,46)
Moderna	1	9,07 (-0,70;18,85)			
	2	-1,93 (-7,59;3,72)			
	1 e 2	5,16 (-1,47;11,79)	7	2,45 (1,16;5,20)	2,64 (1,25;5,60)
J&J	1	-4,81 (-5,09;-4,53)	0		

Janssen 1

Casi attesi 0
 Casi osservati 0
 Tassi di incidenza dopo questa dose, standardizzati per età
 Differenza tra tassi, standardizzata per età

Covid Vaccine Monitoring

La miocardite e la pericardite sono patologie di tipo infiammatorio, la prima al carico del miocardio, ovvero il muscolo cardiaco, e la seconda a carico del pericardio, una

Disegno dell'analisi Self-controlled risk intervals (SCRIs)

MYOCARDITIS

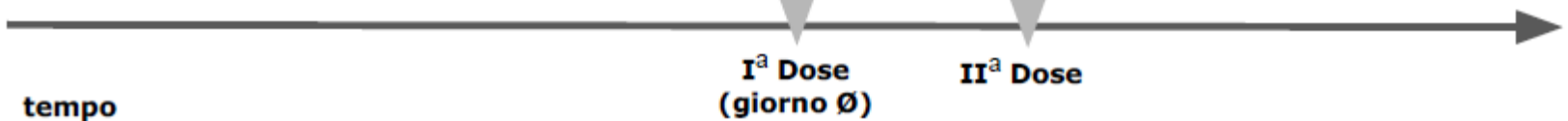
A) First vaccine dose

Vaccine brand	Incidence Rate Ratio	95% Confidence Interval
Pfizer	1.48	[0.42; 5.26]
ARS (Italy)	0.95	[0.16; 5.79]
BIFAP-pc (Spain)	2.24	[1.07; 4.70]
CPRD (United Kingdom)	0.87	[0.06; 5.08]
SIDAP (Spain)		

B) Second vaccine dose

Vaccine brand	Incidence Rate Ratio	95% Confidence Interval
Pfizer	3.74	[0.79; 17.72]
ARS (Italy)	4.79	[1.08; 21.28]
BIFAP-pc (Spain)	3.00	[1.26; 7.12]
CPRD (United Kingdom)	0.85	[0.05; 13.47]
SIDAP (Spain)		

Sulla base dei risultati ottenuti, è stato stimato il numero di casi di peri/miocardite in eccesso per milione di soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Pertanto, per ogni milione di soggetti vaccinati con Pfizer potrebbero essersi verificati 32,3 (IC95% 10,6-87,0) casi di peri/miocardite in più rispetto ai non vaccinati e 33,7 (IC95% 3,8-153,0) per il vaccino Moderna



Le risposte

Quali informazioni sulla sicurezza dei vaccini COVID si sono potute ottenere dal monitoraggio svolto nei primi mesi di campagna vaccinale per conto dell'Agenzia Europea del Farmaco utilizzando i dati 'real world' di quattro sorgenti di dato europee?

Il monitoraggio ha consentito un'osservazione sistematica e scrupolosa di una lunga serie di potenziali eventi avversi, in popolazioni sufficientemente ampie da mettere in evidenza possibili eccessi di rischio anche per eventi estremamente rari (incidenza minore di 10 casi per 100.000 anni-persona), con una catena di produzione di risultati trasparente ed efficiente, che ha permesso di cominciare presto ed eseguire aggiornamenti periodici. I segnali generati hanno fornito un complemento al sistema di segnalazione spontanea.

Al momento dei primi calcoli di rapporto tra casi osservati e attesi (si veda il caso delle prime indicazioni relative

AstraZeneca) la stima dei casi a dei casi osservati era basata su entrambe le misure sono state ge omogeneità metodologica ha rid

Le informazioni generate dalle competenti, che hanno potuto in e sono stata rese disponibili pubb

Qual è stato l'impatto delle vaccinazioni contro il COVID19 sul rischio di sviluppare miocardite e/o pericardite in Italia, Spagna, Olanda e Regno Unito?

Il rischio di miocardite è risultato aumentare nei soggetti di età <30 anni sia dopo la prima sia dopo la seconda dose di vaccino Pfizer sia dopo la seconda dose di vaccino Moderna. Anche la seconda dose con AstraZeneca potrebbe avere avuto un effetto sul rischio di miocardite. L'incidenza assoluta è risultata comunque bassa con un eccesso di 30-35 casi circa di miocardite per milione di vaccinati, supportando quindi la decisione di EMA di considerare i benefici della vaccinazione antiCOVID19 superiori al rischio di miocardite nei soggetti giovani.

