



AGGIORNAMENTO SU GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19 ALL'INTERNO DELLA RNF

Facendo seguito alle precedenti note (0148253-30/12/2020-AIFA-AIFA_UGS-P e 0005081-18/01/2021-AIFA-AIFA_UGS-P) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) intende fornire ulteriori precisazioni sulla gestione all'interno della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di sospette reazioni avverse conseguenti l'utilizzo di vaccini per l'immunizzazione da Covid-19.

1. Identificazione del vaccino nella segnalazione

Al momento sono autorizzati tre vaccini per l'immunizzazione da Covid-19.

Due di essi hanno come principio attivo il termine "VACCINO ANTI COVID-19 A MRNA (NUCLEOSIDE MODIFICATO)" e il seguente nome commerciale:

- **COMIRNATY**- BioNTech Manufacturing GmbH (AIC 049269018)
- **COVID-19 VACCINE MODERNA** - MODERNA BIOTECH SPAIN (AIC 049283017)

Il terzo vaccino, recentemente approvato, ha come principio attivo il termine "VACCINO ANTI-COVID-19 (CHADOX1-S [RICOMBINANTE])" e il seguente nome commerciale:

- **COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA** - ASTRAZENECA AB (AIC: 049314014 confezione 8 dosi e 049314026 confezione 10 dosi)

Quest'ultimo è stato approvato in data 30/01/2021. Per ogni dettaglio in relazione ai sopracitati vaccini si rimanda alla consultazione della pagina web dell'Agenzia dedicata ai vaccini Covid-19¹.

Si ribadisce l'importanza che il vaccino sia chiaramente identificato all'interno della segnalazione, indicando il **nome commerciale del prodotto**, il **numero di lotto** e il **numero di dose somministrata**.

¹ <https://www.aifa.gov.it/en/vaccini-covid-19>

Come da precedente nota (0012518-03/02/2021-AIFA-AIFA_AVPM-P) si raccomanda di riconduurre l'operatività delle singole strutture regionali alla gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse all'interno della RNF e all'adozione degli strumenti resi disponibili da AIFA, seguendo il normale flusso di segnalazione e le tempistiche previste dalla normativa vigente con l'invito a ridurle quanto più possibile, in modo da non generare allarmi ingiustificati o ritardi nelle valutazioni condotte a livello europeo.¹

2. Segnalazione di infezione da SARS-CoV-2 dopo prima dose e raccomandazione per seconda dose

Eventuali **casi di infezione da SARS-Cov-2 nell'intervallo fra prima e seconda dose** non possono al momento essere classificati come "mancanza di efficacia", non essendo stato completato il ciclo vaccinale. In tal caso vanno utilizzati i termini previsti dal dizionario MedDRA, relativi al riscontro dell'eventuale infezione (es: COVID-19 asintomatica, TAMPONE PCR per COVID-19 positivo, TEST MOLECOLARE per COVID-19 positivo) e della sua espressione clinica (es: COVID-19, COVID-19 aggravata, INFEZIONE RESPIRATORIA da COVID-19, POLMONITE da COVID-19). Si chiede inoltre di prestare particolare attenzione ad inserire informazioni relative al **tempo intercorso** fra la somministrazione del vaccino e la diagnosi di infezione, alla **tipologia di test utilizzato per la diagnosi di infezione**, al **decorso clinico dell'infezione** (asintomatica, paucisintomatica, sintomatica, malattia grave) e ad eventuali **altri eventi avversi** associati alla vaccinazione.

In caso di infezione dopo la seconda dose, si ricorda che **non esiste ancora una definizione di caso** condivisa a livello internazionale di fallimento vaccinale primario o secondario. Per tale motivo, si ritiene particolarmente rilevante acquisire anche tramite la segnalazione, tutti i casi di **infezione successivi alla seconda dose**, con il dettaglio della eventuale espressione clinica della malattia e del tempo intercorso fra prima e seconda dose e fra la somministrazione della seconda dose e il riscontro dell'infezione, nonché di eventuali test sierologici anticorpali effettuati.

3. Considerazioni sui criteri di gravità

Un evento avverso definito grave in una segnalazione non determina necessariamente una controindicazione alla seconda dose. L'evento avverso deve essere preso in considerazione dal medico vaccinatore che valuterà l'**idoneità del soggetto a ricevere il richiamo del vaccino** sulla base delle informazioni cliniche, anamnestiche e farmacologiche disponibili.

4. Questionari e informazioni di follow up

In relazione alle richieste dei titolari AIC di compilare i **questionari di follow-up previsti nel Risk Management Plan**, si informa che, per ottimizzare l'utilizzo di tali strumenti, l'EMA è in contatto con le aziende al fine di concordare le migliori modalità operative per razionalizzare la raccolta di informazioni mancanti a quelle considerate necessarie per la valutazione del caso. Pertanto, ci si attende che nel prossimo futuro l'invio dei questionari da parte dell'azienda sia più razionale.

È comunque **auspicabile che ambo le parti si adoperino affinché ogni caso sia ben caratterizzato con la raccolta di tutte le informazioni disponibili anche ai fini della valutazione del causality assessment**. A tal proposito, si raccomanda di prestare particolare attenzione all'**anamnesi clinica e farmacologica del paziente**, riportando nella sezione "Storia Clinica Rilevante del Paziente e Condizioni Concomitanti/Predisponenti" tutte le informazioni relative ad eventuali **patologie pregresse, concomitanti e/o predisponenti** che possano essere **rilevanti** ai fini della valutazione del nesso di causalità. In particolare, nella suddetta sezione, è utile evidenziare **patologie croniche, fattori di rischio noti per l'evento segnalato e l'eventuale ricorrenza della reazione segnalata nella storia clinica del vaccinato** (es. pregressa diagnosi di epilessia o pregressa occorrenza di crisi epilettiche in caso di convulsioni temporalmente correlate alla vaccinazione), inclusa l'anamnesi allergologica (pregressa diagnosi di malattia allergica o pregresse reazioni allergiche e anafilattiche) nei casi di reazione allergica o anafilattica al vaccino.

5. Valutazione del Causality Assessment (CA)

Si sottolinea l'importanza di inserire **quanto più tempestivamente possibile la valutazione del nesso di causalità degli eventi segnalati**, soprattutto per le **reazioni gravi, non note, inattese e di interesse**.

In tal senso, sulla base di riflessioni pervenute da alcuni CRFV, si evidenzia quanto segue:

- le **informazioni disponibili nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo dei vaccini autorizzati e i dati degli studi clinici e post-marketing** sono attualmente **limitati**, per cui è possibile che le **valutazioni del CA** possano essere **non conclusive e soggette a rivalutazione** alla luce di acquisizione di ulteriori dati sul singolo caso e su nuove informazioni di sicurezza disponibili; pertanto, si chiede di continuare a seguire le modalità operative condivise e di prestare attenzione all'eventuale necessità di rivalutare i casi.

- ai fini di una più corretta valutazione del caso, oltre al CA, si ritiene utile **riportare nella sezione "Sintesi del caso" anche la sottocategoria di appartenenza dello stesso** (es. A3 in caso di una reazione non riportata in RCP ma correlata alla procedura di immunizzazione oppure A4 in caso di una reazione riconducibile ad uno stato d'ansia correlato alla procedura di somministrazione,).

6. Raccomandazioni per la seconda dose

In relazione alle richieste relative all'opportunità di effettuare la **seconda dose di vaccino in situazione particolari**, quali vaccinazione di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 dopo la prima dose, in stato di gravidanza o in corso di allattamento, si rimanda alle **FAQ pubblicate sul portale dell'Agenzia** che riflettono la discussione nell'ambito del Comitato Scientifico (CSV-19) di tali richieste e che vengono aggiornate costantemente (<https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-mrna>).

Per quanto riguarda i soggetti che manifestano eventi avversi gravi dopo la prima dose, si ribadisce che la valutazione dell'indicazione alla seconda dose è di pertinenza del medico vaccinatore. In casi particolari, può essere utile fare riferimento a quanto riportato nella "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" pubblicata sul sito del Ministero della Salute al seguente link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf

7. Segnalazioni di reazioni avverse occorse in dose precedente

In riferimento a quanto già comunicato nella nota precedente² al punto 2. "Numero di dose" si specifica **che l'inserimento dell'informazione relativa alla prima dose del vaccino Covid-19 nella Sezione Storia delle SM\PA Assunti** è richiesta particolarmente nel caso in cui **il paziente che ha una reazione avversa alla seconda dose abbia avuto una sospetta reazione avversa anche alla precedente somministrazione**. Riportare queste informazioni consente infatti la valutazione del caso nella sua interezza. Si precisa però che l'evento avverso osservato alla prima somministrazione deve essere oggetto di una segnalazione dedicata, indipendentemente da quando se ne venga a conoscenza. La Sezione "Storia delle SM\PA Assunti" prevede l'inserimento delle informazioni relative a vaccino, lotto, data di somministrazione e reazione avversa. Tuttavia, dal momento che queste informazioni sono già presenti nella segnalazione riferita alla prima dose è sufficiente in questa sezione la codifica del vaccino e nel

² nota AGGIORNAMENTO SU GESTIONE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19 ALL'INTERNO DELLA RNF Prot. 0005081-18/01/2021-AIFA-AIFA_UGS-P

campo sintesi del caso il riferimento al codice della segnalazione relativa alla prima dose, in aggiunta a qualsiasi altra informazione che si ritenga rilevante ai fini della valutazione.

Si precisa che, in ogni caso, se disponibile l'informazione relativa alla prima somministrazione, **anche in assenza di reazione avversa**, questa va comunque inserita nella Sezione "Storia delle SM/PA assunti".