

La certificazione e il monitoraggio continuo dei vaccini anti-COVID 19 – Parte Seconda

1. Quali possono essere le reazioni avverse dei vaccini?

I vaccini finora approvati dall'EMA (Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen) si sono dimostrati sicuri; gli effetti collaterali sono stati moderati e temporanei.

I più comuni fra questi effetti sono: dolore nella zona dove è stata praticata l'iniezione, mal di testa, stanchezza, dolore muscolare, una sensazione di star poco bene, febbre, nausea, vomiti, diarrea, brividi.

Una reazione allergica è stata statisticamente rilevata in 1 caso su 100.000 persone.

L'EMA continua a monitorare l'utilizzo del vaccino anche dopo la sua autorizzazione per rilevare e analizzare le reazioni avverse segnalate.

Una volta individuata la possibilità di un rapporto di causa-effetto fra il vaccino e la reazione avversa vengono subito effettuate approfondite analisi. In questa fase è importante la collaborazione fra l'EMA e le agenzie nazionali del farmaco (in Italia l'AIFA).

Se l'analisi conferma una relazione di causa-effetto, si valuta il rapporto fra i benefici del vaccino in questione e i rischi e se tale rapporto continua ad essere nettamente positivo viene confermata l'autorizzazione del vaccino con eventualmente alcune restrizioni nel suo uso da parte di particolari categorie di pazienti e con un aggiornamento del contenuto del foglio informativo del vaccino.

Tutte le segnalazioni vengono raccolte in una piattaforma digitale, denominata **EudraVigilance**; essa viene utilizzata non solo per i vaccini ma anche *per le sospette reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di sperimentazione clinica nell'Unione Europea*.

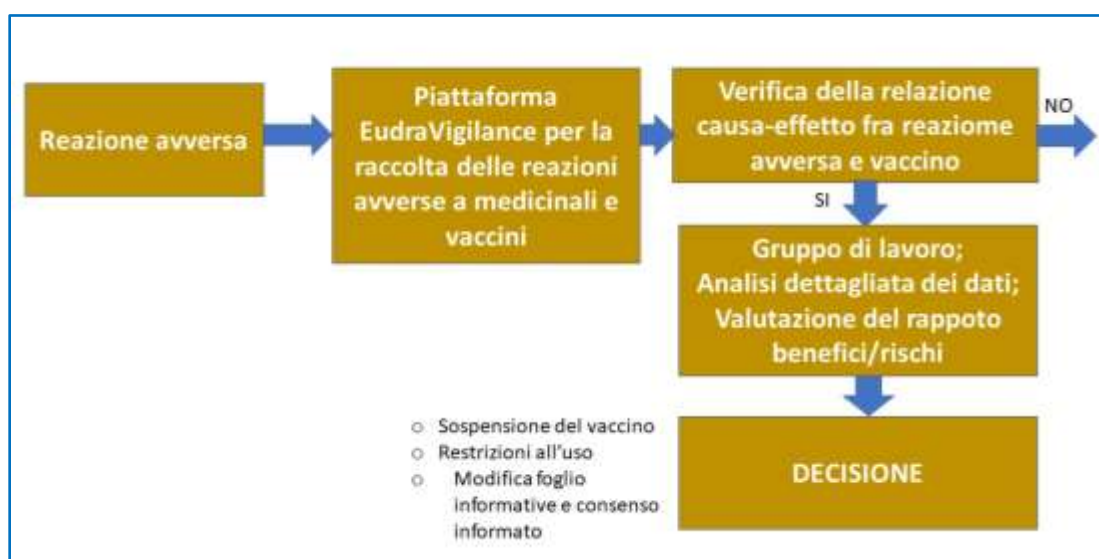


Fig.1– Gestione dei casi di reazione avversa

2. Quante segnalazioni di reazioni avverse ai vaccini anti-Covid sono state raccolte fino ad ora?

Se consideriamo tutti i casi di reazione avversa di qualsiasi natura essi siano la situazione al 22 Marzo 2021 è quella indicata nella tabella sotto riportata

| Tipo di vaccino | Data di autorizzazione | Numero dosi praticate A | Numero di effetti collaterali segnalati B | Rapporto B/A |
|-----------------|------------------------|----------------------------|--|------------------------------------|
| Pfeizer | 21/12/2020 | 42 milioni | 94.000 | 224 casi ogni 100.000 vaccinazioni |
| Moderna | 6/1/2021 | 2,6 milioni | 4500 | 173 casi ogni 100.000 vaccinazioni |
| AstraZeneca | 29/1(2021 | 9,2 milioni | 28.000 | 304 casi ogni 100.000 vaccinazioni |

Tab. 1 – Numero di reazioni avverse segnalate fino a Marzo 2021 (reazioni totali incluse quelle non confermate in termini di causa-effetto e quelle molto lievi)

Da notare che si tratta solo di dati statistici e non tengono conto né della fondatezza del rapporto causa-effetto tra vaccinazione e reazione avversa né del livello di gravità di ogni caso; pertanto è del tutto arbitrario derivare da questi numeri un giudizio sulla sicurezza dei singoli vaccini.

3. Qual è la situazione per quanto riguarda gli episodi trombotici segnalati a seguito dell'uso del vaccino Astra Zeneca?

Il 7 Aprile l'EMA, l'Agenzia Europa sui Medicinali, ha fatto il punto sul possibile legame fra il vaccino AstraZeneca e alcuni episodi trombotici segnalati da più parti in Europa.

Anche se ancora non dimostrabile, l'EMA ha indicato come possibile una relazione di causa-effetto evidenziando comunque di come si tratti di episodi molto rari. A fine Marzo erano stati

segnalati in tutta l'Unione Europea 86 casi (di cui 18 fatali) su 25 milioni di vaccinazioni con AstraZeneca; si tratta quindi di 3,4 casi (di cui 0,72 fatali) su ogni milione di vaccini praticati.

Ad oggi, la maggior parte di tali reazioni avverse è stata riscontrata in soggetti di età inferiore ai 60 anni e prevalentemente nelle donne. Per questo motivo e in attesa di ulteriori studi l'EMA ha suggerito di limitare l'uso del vaccino AstraZeneca alle persone con età superiore a 60 anni. L'Italia si è adeguata a tale decisione; la circolare del Ministero tuttavia indica che "chi ha già ricevuto una prima dose del vaccino AstraZeneca, potrà completare il ciclo assumendo la seconda".



Fig. 2 – AstraZeneca: i pochi casi di reazioni avverse di tipo trombotico (3.4 casi e 0.7 decessi ogni milione di dosi iniettate) (fig. 5a) – Evoluzione delle fasce di età per le quali AstraZeneca è consigliato (fig. 5b)

Va evidenziato che il vaccino AstraZeneca, come dimostrato dal recente crollo verticale dei decessi e delle ospedalizzazioni per Covid-19 nel Regno Unito (vedi fig. 3), si conferma un ausilio importante nella strategia vaccinale per uscire dalla pandemia.

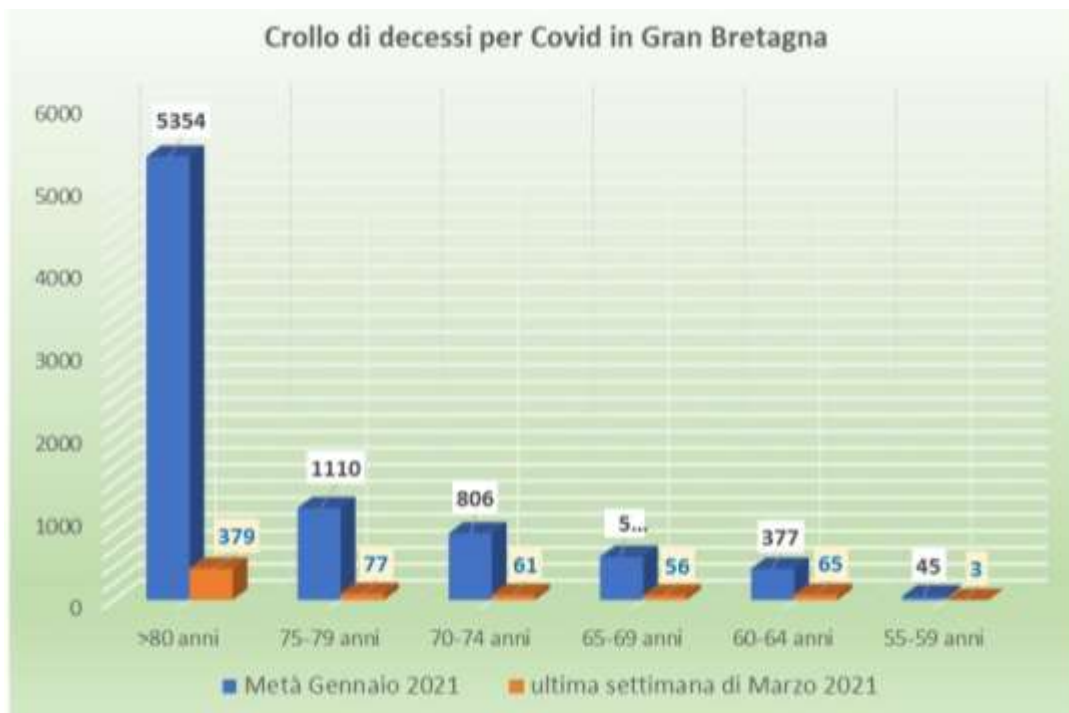


Fig. 3 – I decessi per COVID 19 in Gran Bretagna – Confronto per fascia di età fra Gennaio e Marzo 2021

4. Perché alcune decisioni delle autorità sanitarie sono sembrate contraddittorie?

La poca chiarezza e i cambi nell'approccio seguito dalle autorità sanitarie (internazionali e nazionali) sono sembrati a volte contraddittori.

Il tutto è legato all'insufficienza dei dati disponibili.

Un esempio è la somministrazione del vaccino AstraZeneca agli anziani. Si è passati da un limite massimo di 55 anni per poi passare a 65 anni e poi all'estensione del vaccino anche agli ultra 65enni con l'ultima ipotesi di praticarlo anche a chi ha più di 80 anni.

Il 7 Aprile la situazione si è addirittura rovesciata e l'uso del vaccino AstraZeneca è oggi sconsigliato per chi ha un'età inferiore a 60 anni (vedi grafico nella fig. 3b).

Inizialmente – pur non essendoci alcuna dimostrazione della minore efficacia o addirittura dei maggiori rischi del vaccino AstraZeneca sugli anziani - la decisione di non praticarlo agli ultra 55enni fu semplicemente legata al fatto che durante la sperimentazione clinica del vaccino la percentuale di volontari anziani era stata piuttosto ridotta e quindi non tale da poter assicurare per essi la stessa efficacia riscontrata sulle persone più giovani che formavano la gran parte del campione sottoposto alla sperimentazione.

La realtà e soprattutto l'esperienza della campagna vaccinale in Gran Bretagna dove si è fatto grandissimo uso del vaccino AstraZeneca hanno invece dimostrato la sua efficacia anche sugli ultra 65enni.

Oggi il rovesciamento della situazione (AstraZeneca suggerito solo per chi ha più di 60 anni) è una misura precauzionale legata al fatto che la quasi totalità dei pur pochi casi di episodi trombotici segnalati dopo la vaccinazione con AstraZeneca è stata riscontrata su persone con età inferiore a 60 anni (e soprattutto donne).

Considerazioni analoghe valgono per i limiti oggi ancora validi per i giovani (16 anni per il vaccino Pfizer e 18 anni per gli altri tre vaccini approvati fino ad oggi dall'EMA). Questa limitazione è dovuta semplicemente al fatto che non ci sono dati sperimentali statisticamente significativi che dimostrano l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini sui giovani.

Per colmare questa lacuna Pfizer, Moderna, AstraZeneca e Janssen hanno già cominciato una sperimentazione con il coinvolgimento di adolescenti di età inferiore a 16 anni; solo così si potrà arrivare a una decisione. I primi risultati sono incoraggianti.

5. Strategie di vaccinazione utilizzate nei vari Stati

Nel loro piano di vaccinazione i vari Stati Europei hanno adottato strategie diverse.

Va notato che non c'è una strategia giusta e una sbagliata; ogni strategia risponde a un preciso obiettivo, dipende dal particolare contesto locale, spesso è condizionata dalla disponibilità dei vaccini ed è messa a dura prova da fatti nuovi come ad esempio l'insorgere di nuove varianti.

Fra le strategie più usate:

- Priorità per fasce d'età dando la precedenza ai più anziani,
- Protezione delle persone più vulnerabili ossia a maggior rischio indipendentemente dall'età,
- Priorità legata al "rischio sociale" ossia prima le categorie di lavoratori "essenziali" (es. insegnanti, pubblica sicurezza, ecc.);
- Priorità a chi è a maggior rischio di essere contagiato o di contagiare gli altri (es. gli operatori sanitari, chi presta assistenza inclusi i familiari di persone disabili o particolarmente vulnerabili, ecc.);
- Uso di un criterio di "ricompensa dei danni subiti nella prima fase della pandemia" (priorità ad esempio ai medici, agli infermieri, ai farmacisti, agli operatori degli esercizi commerciali che sono stati e sono tuttora in prima linea).

6. Quali sono le domande che ancora non hanno una risposta precisa e per le quali si attendono i risultati di ulteriori studi?

Il virus SARS-COV 2 con le sue varianti e il COVID-19 sono “fenomeni nuovi” e quindi la loro conoscenza non è ancora completa. Ci sono varie domande per le cui risposte sono necessarie ulteriori sperimentazioni e ricerche. Ne citiamo alcune:

- Dopo quanti giorni inizia l'effetto benefico del vaccino?
- Quanto lunga è la protezione fornita da un vaccino anti-Covid 19?
- Qual è la protezione sulle persone giovani (< 18 anni)?
- Qual è la protezione sulle persone immunodepresse e sulle donne in gravidanza?
- Qual è l'efficacia della prima dose del vaccino? E' indispensabile la seconda dose?
- Quale deve essere l'intervallo di tempo fra la prima e la seconda dose?
- Può la seconda dose essere fatta con un vaccino differente da quello usato per la prima dose?
- Sono efficaci per le varianti del virus SARS-COV-2 i vaccini finora approvati?
- Per chi è stato colpito dal COVID 19 c'è il rischio di “reinfettarsi”? Con quale livello di gravità?

Alcuni studi già fatti (soprattutto in Gran Bretagna e in Israele) consentono di fare alcune ipotesi ma per una risposta definitiva sono necessarie ulteriori ricerche.

Le riportiamo di seguito anche se ancora non corredate da robuste evidenze:

- a. Sia AstraZeneca che Pfizer riducono dell'80% i casi di ospedalizzazione; la seconda dose sembra molto importante per Pfizer (efficacia del 92% dopo la seconda dose) mentre per AstraZeneca sembra che si abbia un buon livello di protezione già dopo la prima dose;
- b. Contrariamente alle insicurezze iniziali AstraZeneca ha dimostrato di essere efficace anche per gli anziani;
- c. Sembra accertato che i 4 vaccini finora approvati diano una buona risposta anche per la “variante inglese” del virus; non ci sono invece risposte sicure per la variante sudafricana e ancor meno per quella brasiliana;
- d. Non ci sono al momento dati che rendono possibile la somministrazione della seconda dose dopo un periodo di tempo differente da quello utilizzato durante la sperimentazione clinica;
- e. Analogamente non è stata fatta alcuna sperimentazione relativamente all'uso di due tipi diversi di vaccini nella prima e seconda dose. In mancanza di dati quindi è consigliato di seguire il protocollo originariamente utilizzato in fase di sperimentazione clinica ossia utilizzare due dosi dello stesso vaccino ed è meglio – quando possibile - adottare un intervallo di tempo fra le due dosi uguale a quello praticato nella sperimentazione.

- f. La variante sud-africana sembra avere una maggiore probabilità di “re-infezione”; tuttavia sono ancora necessari altri studi per poter arrivare a conclusioni certe.

Un’ultima notizia: il vaccino AstraZeneca ha cambiato nome; ora si chiama Vaxzevria.

7. Com’è la situazione delle vaccinazioni nel mondo, in Europa e in Italia?

I dati sotto riportati sono aggiornati al 10 Aprile u.s.; la fonte è il sito <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2021/report-vaccini-anti-covid> (Gedi Digital è la divisione multimediale del Gruppo Editoriale GEDI)

Vengono considerati due parametri:

- a. La percentuale delle dosi somministrate rispetto alla popolazione,
- b. La percentuale delle persone completamente vaccinate (due dosi) rispetto alla popolazione.

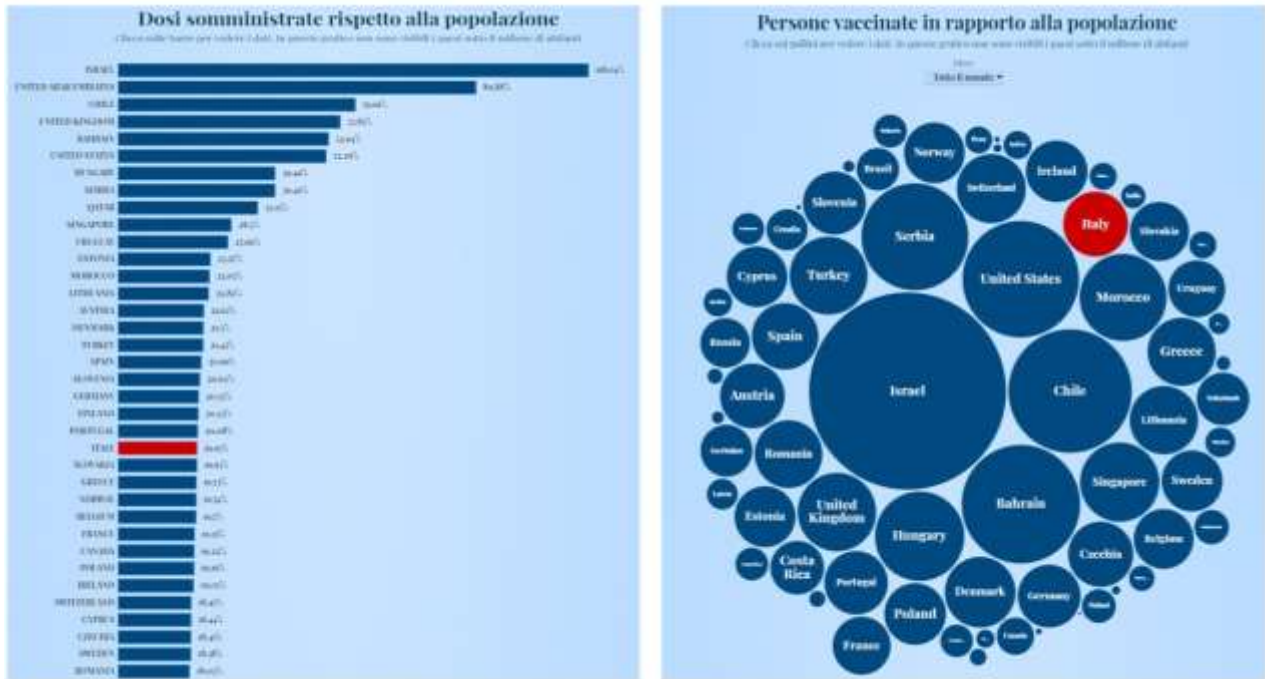
A. La situazione nel mondo

Israele è la nazione più virtuosa; è prima sia per quanto riguarda le dosi somministrate (addirittura 118% rispetto alla popolazione) che per quanto riguarda le persone pienamente vaccinate (57%) ossia le persone a cui è stata praticata anche la seconda dose.

Gli Stati Uniti sono al sesto posto nella classifica delle dosi somministrate (52%) e sono preceduti da Emirati Uniti (90%), Cile (60%), Gran Bretagna (56%), Bahrain (53%).

In questa classifica gli Stati più virtuosi fra quelli dell’Unione Europea sono l’Ungheria al 7° posto con il 39%, l’Estonia al 12° posto con il 23,3% e l’Austria al 15° posto con il 21,6%.

Nella classifica delle persone pienamente vaccinate con le due dosi, gli Stati Uniti sono invece al 4° posto con il 20% e sono preceduti, oltre che da Israele, da Cile (22%) e Bahrain(21%). Il primo stato dell’Unione Europa che figura in questa classifica è ancora una volta l’Ungheria al 6° posto con il 12% della popolazione completamente vaccinata.



<https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-le-vaccinazioni-nel-mondo/>

Fig. 4 – Come stanno andando le vaccinazioni nel mondo

B. La situazione in Europa

L'Ungheria è la nazione più virtuosa nell'Unione Europea, prima in entrambe le classifiche. Fra le nazioni che hanno iniettato più dosi di vaccino dopo l'Ungheria (39,5%) troviamo l'Estonia (22%), l'Austria (21,6%), la Danimarca (21,5%), la Spagna (21%), la Slovenia (20,6%) e la Germania (20,3%). L'Italia è al 10° posto con il 19,95%.

Nella classifica delle nazioni dell'UE con una maggiore percentuale di popolazione già completamente vaccinata l'Ungheria (11,66%) è seguita da Danimarca (7,3%), Grecia (6,8%), Romania (6,7%), Spagna (6,5%), Italia (6,13%) e Austria (6,1%). L'Italia col suo 6° posto precede la Slovenia (5,78%), la Germania (5,77%), la Norvegia (5,37%), il Belgio (5,22%), la Francia (4,91%) e l'Olanda (4,03%).



Fig. 5 – Come stanno andando le vaccinazioni in Europa (sono inclusi gli Stati non facenti parte dell'Unione Europea)

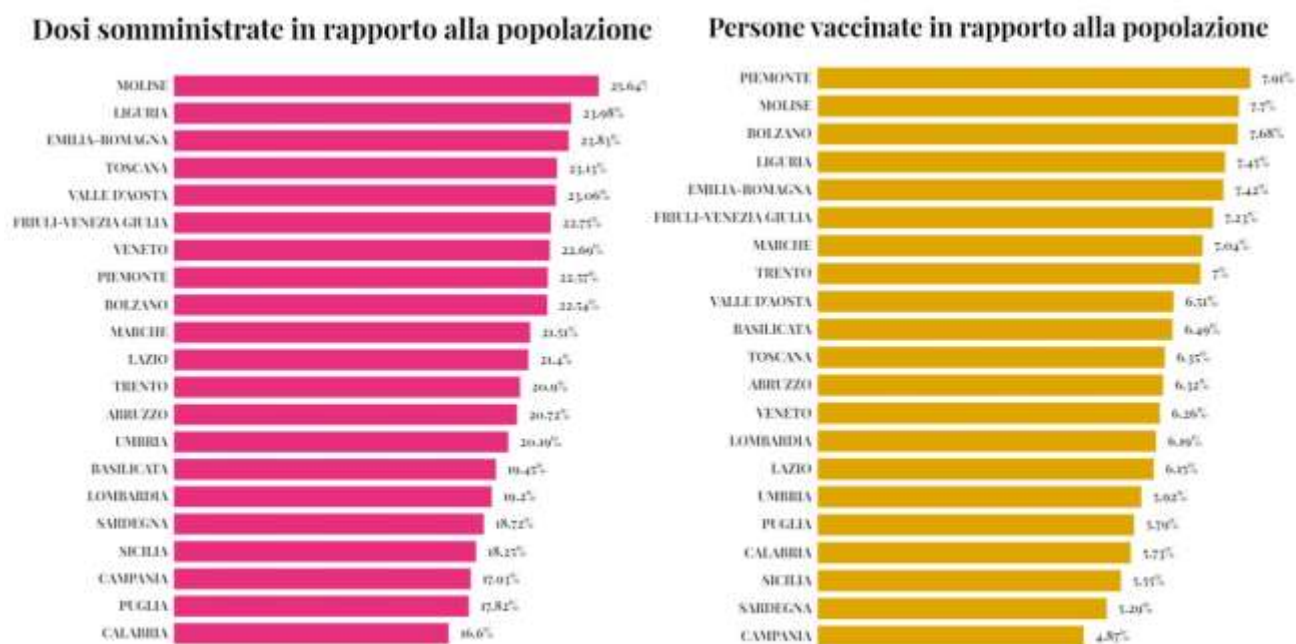
C. La situazione in Italia

Fra le regioni che hanno praticato più dosi di vaccino (percentualmente sulla base della propria popolazione) ai primi cinque posti troviamo il Molise (25,64%), la Liguria (23,98%), l'Emilia Romagna (23,83%), la Toscana (23,19%) e la Valle d'Aosta (23,06%).

Agli ultimi posti abbiamo invece la Sardegna (18,72%), la Sicilia (18,25%), la Campania (17,91%), la Puglia (17,8%) e la Calabria (16,6%).

Il Piemonte con il 7,91% è invece al primo posto fra le regioni che hanno la percentuale più alta di persone pienamente vaccinate (due dosi); è seguito da Molise (7.7%), Provincia Autonoma di Bolzano (7,68%), Liguria (7,45%) ed Emilia Romagna (7,42%).

Agli ultimi posti di questa classifica troviamo la Puglia (5,79%), la Calabria (5,73%), la Sicilia (5,55%), la Sardegna (5,28%) e la Campania (4,87%).



Fonte: <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2021/report-vaccini-anti-covid-aggiornamento-vaccinazioni-italia/>

Fig. 6 – Come stanno andando le vaccinazioni in Italia