

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Statistiche  
Corso di Laurea Triennale in  
Statistica per l'Economia e l'Impresa



**RELAZIONE FINALE**  
**La ricerca del segnale in Farmacovigilanza**

Relatore: Prof.ssa Alessandra Rosalba Brazzale  
Dipartimento di Scienze Statistiche

Correlatore: Prof. Ugo Moretti  
Centro di Farmacovigilanza della Regione Veneto

Laureando: Jacopo Conterno  
Matricola N° 1191140

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> . . . . .	5
 <b>CAPITOLO 1 - La Farmacovigilanza</b>	
1.1 – Obiettivi . . . . .	7
1.2 – Metodologie . . . . .	9
1.2.1 – Approccio descrittivo . . . . .	9
1.2.2 – Approccio analitico . . . . .	9
1.3 – La segnalazione spontanea . . . . .	10
1.4 – La struttura della farmacovigilanza . . . . .	12
1.5 – La terminologia in farmacovigilanza . . . . .	12
1.5.1 – La struttura gerarchica di MedDra . . . . .	13
1.5.2 – La struttura multiassiale di MedDra . . . . .	15
1.5.3 – La struttura associativa di MedDra . . . . .	15
1.5.4 – Terminologia MedDra nella segnalazione spontanea. . . . .	17
 <b>CAPITOLO 2 – Analisi della disproporzionalità</b>	
2.1 – Descrizione, metodi, obiettivi . . . . .	19
2.2 – Odds ratio e rischio relativo . . . . .	20
2.3 – Proportional Reporting Rate . . . . .	20
2.4 – Reporting Odds Ratio . . . . .	21
2.4.1 – Intervallo di confidenza del ROR . . . . .	23
2.5 – Vantaggi e svantaggi delle misure di disproporzionalità . . . . .	24
 <b>CAPITOLO 3 – Analisi osservati/attesi</b>	
3.1 – Definizione e problematica di caso . . . . .	25
3.2 – Causality assessment . . . . .	26
3.3 – Casi osservati . . . . .	27

3.4 – Casi attesi . . . . .	28
3.4.1 – Tasso di incidenza . . . . .	28
3.4.2 – Periodo di rischio . . . . .	29
3.5 – Potenziali distorsioni . . . . .	33

**CAPITOLO 4 - Analisi degli eventi embolici e trombotici venosi in seguito a vaccino covid**

4.1 – Descrizione e fonti di dati . . . . .	35
4.2 – Analisi descrittiva . . . . .	37
4.3 – Analisi della disproporzionalità . . . . .	39
4.4 – Analisi osservati/attesi . . . . .	40
4.4.1 – Casi di eventi embolici e trombotici venosi attesi . . . . .	40
4.4.2 – Casi di eventi embolici e trombotici venosi osservati . . . . .	41
4.4.3 – Analisi osservati/attesi stratificata per età . . . . .	43
4.4.4 – Analisi osservati/attesi stratificata per età e per tipologia di vaccino . . .	45
4.5 – Conclusione e aspetti critici . . . . .	48

<b>BIBLIOGRAFIA . . . . .</b>	<b>51</b>
-------------------------------	-----------

<b>RINGRAZIAMENTI . . . . .</b>	<b>53</b>
---------------------------------	-----------

## INTRODUZIONE

La farmacovigilanza, che da sempre svolge un ruolo fondamentale nella sorveglianza dei farmaci sul mercato, ha assunto un ruolo di maggior rilievo mediatico durante la pandemia per il covid-19, in particolare con l'avvento delle vaccinazioni di massa, negli ultimi giorni del 2020.

L'opportunità di svolgere uno stage nel Centro regionale di Farmacovigilanza del Veneto, mi ha permesso di comprendere più a fondo i meccanismi e le attività svolte dalla farmacovigilanza e di poter svolgere un'analisi utilizzando le principali metodologie del settore.

L'ordine di stesura di questi capitoli ripercorre il percorso che ho svolto al Centro, partendo da un periodo di formazione generale e arrivando all'analisi di una potenziale reazione avversa causata dal vaccino.

Nel Capitolo 1 sono riportate le nozioni generali riguardanti la farmacovigilanza. Vengono esposti gli obiettivi e i metodi oltre a una descrizione della struttura.

Nel Capitolo 2 viene mostrata una tipologia di analisi, detta della disproporzionalità, svolta di frequente dal Centro per poter cercare di carpire eventuali segnali d'allarme nel rapporto farmaco-reazione avversa.

Il Capitolo 3 descrive una tecnica di analisi denominata osservati/attesi, tipica se l'obiettivo è investigare su una possibile reazione avversa di un vaccino.

Il Capitolo 4 invece espone l'analisi che ho svolto durante la mia permanenza al Centro. Essa utilizza le tecniche descritte nei capitoli precedenti e valuta la possibile relazione tra insorgenza di eventi embolici e trombotici venosi conseguenti al vaccino per il covid.



## **CAPITOLO 1 - LA FARMACOVIGILANZA**

Il termine farmacovigilanza identifica tutte le attività svolte per controllare gli effetti dei farmaci sull'uomo.

I farmaci, come ben noto, svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi, prevenzione e nel trattamento delle patologie, tuttavia possono provocare danni all'organismo umano. Il loro uso può essere correlato a vari problemi quali inefficacia, avvelenamento e insorgenza di reazioni avverse.

Essenziali, sono le definizioni di evento avverso e di reazione avversa (ADR), che ricorrono di frequente.

Un evento avverso viene definito come “un qualsiasi evento medico non desiderato, che insorga in un paziente o in un soggetto incluso in uno studio clinico a cui venga somministrato un medicamento e che non necessariamente abbia una relazione causale con il trattamento” [Direttiva Europea 2001/20/EC].

Una reazione inversa, invece, secondo l'attuale legislazione europea è un “effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale”.

### **1.1 - OBIETTIVI**

Un farmaco, prima della sua uscita in commercio, è sottoposto a una lunga serie di studi (in fase pre-marketing), effettuati prima su animali e poi sull'uomo. Tali studi, a carico del titolare del farmaco, vengono incentrati soprattutto sulla valutazione dell'efficacia del farmaco, cercando, inoltre, di fornire una prima analisi sulla sicurezza e sulla tollerabilità.

Essi sono suddivisi in studi preclinici, effettuati in vitro e in vivo sugli animali, e studi clinici.

Gli studi clinici comprendono tre fasi. Nella fase I, su volontari sani, si effettua una prima valutazione sulla sicurezza e sulla tollerabilità del farmaco. La fase II, su pazienti, cerca di individuare il dosaggio ottimale e indaga sulla potenziale attività terapeutica del

farmaco, valutando ancora la sicurezza. La fase 3, su pazienti in larga scala, si concentra sul rapporto rischio-beneficio confrontandolo con quello dei farmaci simili già in commercio.

Tali studi pre-marketing, però, hanno varie limitazioni, in primis il fatto di essere effettuati su un limitato campione di individui che causa una difficoltà nel riscontro di reazioni avverse rare. Un secondo problema è che le caratteristiche della popolazione sotto esame spesso si rivelano essere differenti dalle caratteristiche della popolazione successivamente esposta al farmaco, in quanto vengono esclusi bambini, anziani e adulti con particolari patologie. Inoltre, la durata ristretta della sperimentazione spesso non permette la scoperta di reazioni ritardate.

L'obiettivo principale della farmacovigilanza è quello di verificare se il rapporto rischio-beneficio di un farmaco varia nel tempo e sopperire ad eventuali lacune che talvolta gli studi pre-marketing sul farmaco non riescono a identificare.

Precisamente, la farmacovigilanza ha il compito di:

- riconoscere tempestivamente possibili segnali d'allarme quando appare un rischio non noto precedentemente, o quando la frequenza o la gravità di un rischio noto aumentano;
- identificare eventuali nuovi gruppi di soggetti a rischio;
- ampliare e perfezionare le informazioni sulle reazioni avverse da farmaco;
- comprendere i possibili fattori di rischio delle reazioni avverse;
- stimare l'incidenza delle reazioni avverse;
- comunicare efficacemente l'informazione a tutti gli operatori sanitari.



## 1.2 - METODOLOGIE

Le metodologie utilizzate in farmacovigilanza sono svariate ma le più utilizzate, che verranno descritte, sono due: l'approccio descrittivo e l'approccio analitico.

L'approccio descrittivo si prefigge l'obiettivo, fondamentale in farmacovigilanza, della ricerca del segnale. Si basa sulla raccolta delle segnalazioni spontanee inviate da operatori sanitari e cittadini o sui casi pubblicati in letteratura. Con tale metodo, tuttavia, è impossibile calcolare eventuali incidenze in quanto non conosciamo il totale delle persone esposte al farmaco che non hanno presentato eventi avversi.

L'approccio analitico ha lo scopo di validare i segnali emersi precedentemente attraverso studi sperimentali. Esso presenta il vantaggio di permettere il calcolo di incidenze.

### 1.2.1 - APPROCCIO DESCRITTIVO

L'approccio descrittivo, come detto prima, ha lo scopo di identificare eventuali segnali d'allarme riguardo l'avvento di reazione avverse conseguente all'utilizzo di farmaci. È la metodologia principe in farmacovigilanza e si basa non più su selezioni di pazienti, ma su raccolte di segnalazioni spontanee.

### 1.2.2 - APPROCCIO ANALITICO

L'approccio analitico comprende tutti gli studi sperimentali effettuati sui farmaci. Vengono assegnati pazienti, attraverso diverse metodologie descritte successivamente, al farmaco in studio. Sono molto utili in quanto, a differenza dell'approccio descrittivo, forniscono numeratori e denominatori, permettendo il calcolo dell'incidenza.

La prima tipologia di studi sperimentali sono gli *studi clinici randomizzati*, progettati per la valutazione dell'efficacia terapeutica di un farmaco, ma utili anche nelle rilevazioni di eventuali reazioni avverse. L'assegnazione casuale dei pazienti alla terapia limita i fattori confondenti, ma, oltre le difficoltà organizzative dovute dal costo elevato, il basso numero di soggetti selezionati, rende i trial clinici randomizzati poco utili per identificare reazioni avverse rare.

Gli *studi caso-controllo* sono invece indicati nello studio di reazioni avverse rare e vengono spesso utilizzati per verificare i possibili segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee. Viene scelto un gruppo di soggetti che hanno manifestato la reazione avversa (casi) e un gruppo, simile per caratteristiche, di persone che non presentano la patologia (controlli). Viene verificata la frequenza di esposizione dei gruppi ai farmaci e, successivamente, vengono ricercate le eventuali associazioni tra i fattori di rischio e la reazione. Un punto a favore degli studi caso-controllo è la possibilità di identificare più di un fattore di rischio. Tuttavia, sono spesso soggetti a possibili errori nella raccolta delle informazioni provenienti dai gruppi dei casi e dei controlli, che dovrebbe essere svolta con metodologie analoghe, ma spesso risulta essere difficoltoso.

Negli *studi di corte* vengono selezionati gruppi di soggetti esposti a un farmaco con pazienti non esposti. Essi sono solitamente prospettici e comportano mediamente meno possibili forme di distorsione degli studi caso-controllo. Si rivelano essere molto utili nell'identificazione dei fattori predisponenti all'insorgenza di reazioni avverse, infatti, nella ricerca dell'associazione causale farmaco-reazione avversa risultano essere migliori degli studi caso-controllo, in quanto meno soggetti a distorsioni e utili nell'identificazione di più eventi collegati a una singola esposizione. Lo svantaggio principale che presentano è rappresentato dalla difficoltà organizzativa elevata e dal problematico rilevamento delle reazioni avverse rare.

### **1.3 - LA SEGNALAZIONE SPONTANEA**

Il sistema di segnalazione spontanea, nato negli Stati Uniti e nel Regno Unito negli anni '60 ed ora utilizzato in quasi tutto il mondo, rappresenta il metodo di base nell'ambito della segnalazione post-marketing. Permette la raccolta di tutte le sospette reazioni avverse inviate da operatori sanitari o da cittadini. Il suo principale obiettivo è l'identificazione rapida di nuove reazioni avverse.

Il vantaggio maggiore è la limitatezza nelle risorse economiche ed organizzative che richiede. Inoltre, la segnalazione spontanea permette la sorveglianza contemporanea di tutti i farmaci in commercio, includendo le diverse categorie di soggetti e consente di

identificare fattori predisponenti per le reazioni avverse. Essenziale è anche la rapidità con cui fornisce allarmi precoci su reazioni nuove, anche se estremamente rare.

Essa, tuttavia, non è esente da problematiche. La prima questione, intrinseca nella segnalazione spontanea, riguarda il fatto che non è presente un campione probabilistico sul quale effettuare analisi, ma solo raccolte di segnalazioni. La seconda riguarda la sottosegnalazione.

La sottosegnalazione è uno dei cruciali problemi che affliggono la segnalazione spontanea, in quanto è praticamente impossibile stimarne un valore. Una revisione di 37 studi in letteratura, in 12 paesi diversi (*Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions – a systematic review*) ha portato a stabilire che l'entità della sottosegnalazione varia tra il 6 e il 100 %. Come facilmente comprensibile, tale intervallo, è estremamente grande e non fornisce una precisa stima. Essa è molto suscettibile a fattori esogeni, che ne rendono ancora più difficoltosa la comprensione, come il periodo temporale, che si è notato causa una forte variazione nel tasso di segnalazione, e gli stimoli esterni, ad esempio l'opinione pubblica.

Altre motivazioni, elencate da Inman e Weber (*Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In: Inman WHW, ed. Monitoring for Drug Safety.*) in riferimento alla sottosegnalazione delle reazioni avverse da parte dei medici inglesi sono:

- l'eccessiva fiducia nei farmaci;
- senso di colpa se la terapia è stata prescritta dallo stesso medico;
- ambizione di pubblicare personalmente;
- paura di ritorsioni legali;
- paura di cadere nel ridicolo segnalando associazioni magari improbabili;
- indolenza derivante da una mancanza di tempo o interesse;
- mancanza di fiducia nel sistema;
- mancanza di informazioni chiare sulle modalità di segnalazione.

In Italia, negli ultimi anni, anche prima dell'esponentiale crescita di reazioni avverse durante il periodo di vaccinazione covid, la tendenza della segnalazione spontanea era in costante aumento, arrivando a raggiungere il gold standard dichiarato dall'OMS per i

sistemi di farmacovigilanza, 300 segnalazione di reazioni avverse per milione di abitanti. La maggior parte di esse, circa il 70%, deriva da operatori sanitari.

#### **1.4 - LA STRUTTURA DELLA FARMACOVIGILANZA**

La farmacovigilanza è regolata da norme e procedure con molteplici addetti ai quali è assegnato un ruolo ben definito. I principali sono i segnalatori, i responsabili di farmacovigilanza e i centri regionali di farmacovigilanza. Tutto il sistema è coordinato da AIFA, l'Agencia Italiana del Farmaco.

I segnalatori sono gli operatori sanitari e i pazienti. Essi inviano le segnalazioni in modalità cartacea o online. Per gli operatori sanitari è deontologicamente obbligatorio segnalare eventuali reazioni avverse conseguenti all'utilizzo di un farmaco. Le segnalazioni sono inviate ai responsabili locali di farmacovigilanza. È necessario che le segnalazioni non siano anonime, ma il nominativo verrà conosciuto solo dai responsabili di farmacovigilanza.

I responsabili di farmacovigilanza hanno il compito di inserire nella rete nazionale, entro 7 giorni, le schede ricevute e verificarne la loro completezza e correttezza. Nei casi più gravi si occupano del follow-up dei pazienti.

I centri regionali di farmacovigilanza controllano la qualità e la codifica dei dati inseriti dai responsabili, effettuando il causality assessment per la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione avversa. Inoltre, hanno il compito di supportare le strutture sanitarie con formazione e informazioni ove necessario e svolgere ricerca e analisi per AIFA riguardo i possibili segnali d'allarme.

#### **1.5 - TERMINOLOGIA IN FARMACOVIGILANZA**

Essenziale, in farmacovigilanza, è la terminologia con la quale vengono codificate, dai responsabili, le reazioni avverse. Il sistema di codifica utilizzato è MedDra ed è molto complesso e articolato. Esso è suddiviso tramite una struttura gerarchica permettendo una suddivisione delle reazioni avverse a più livelli di specificità. Un sistema di codifica di

questo tipo permette una maggior comodità e uniformità nella raccolta e nell'analisi dei dati.

La terminologia MedDra è la terminologia medica internazionale sviluppata dal Comitato internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici ad uso umano (ICH). MedDra è utilizzato durante tutto il processo regolatorio, nel pre e post marketing, per l'inserimento e l'analisi di dati.

Prima dell'avvento di MedDra non esisteva terminologia medica comune a livello internazionale e questo causava diversi disguidi. In primis complicava enormemente il reperimento e l'analisi di dati, soprattutto a livello internazionale dove esistevano terminologie differenti in ogni stato. Tutto ciò causava ingenti ritardi e possibili errori nella raccolta dei dati.

La codifica con MedDra include concetti medici, concetti relativi alla sanità e alla regolamentazione riguardanti i prodotti. Comprende anche effetti dei dispositivi sulla salute e il loro malfunzionamento. I termini inoltre includono segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, errori farmacologici, procedure mediche, anamnesi familiare/sociale/medica.

MedDra, oltre che per la codifica delle segnalazioni spontanee, viene utilizzata negli studi clinici, pre e post marketing e nei documenti di regolazione delle autorità.

### **1.5.1 - LA STRUTTURA GERARCHICA DI MEDDRA**

La struttura gerarchica di MedDra è basata su diversi livelli, collegati verticalmente tra loro, per un recupero celere dei dati e per la loro diffusione. Essi partono da un livello più specifico, l'insieme dei termini LLT, che forniscono la specificità massima. Gli LLT (Lowest Level Term) diminuiscono le scelte soggettive e sono utilizzati come base per la codifica automatica. Essi sono circa 79000 e possiedono un indicatore di stato "current" o "non current" se essi sono antiquati o con errori ortografici. Ogni LLT è collegato ad un solo PT (Preferred Term) i quali rappresentano il secondo livello gerarchico dal basso in MedDra. Essi sono circa 23000 e definiscono un singolo concetto medico collegato a un sintomo, a un segno, una malattia, una diagnosi o una procedura medica. I PT non devono essere ambigui e devono cercare di essere il più possibile specifici, soddisfacendo

i requisiti internazionali. Non c'è limite al numero di LLT collegati ad un PT, ma un PT deve avere almeno un LLT a esso collegato. I PT sono subordinati agli HLT (High Level Terms). Questi ultimi rappresentano una categoria che raggruppa i PT correlati per anatomia, patologia, fisiologia, eziologia o funzione. Gli HLT, essendo un livello di raggruppamento, non vengono utilizzati a livello di codifica ma solo per recuperare e presentare dati. Essi sono circa 1700. Con analoghe funzioni di raggruppamento, ma ad un livello ancora più alto, abbiamo gli HLGT (High Level Group Terms). Il loro numero si aggira sui 340 termini. Al livello più alto della gerarchia troviamo i termini SOC (System Organ Class) che forniscono il concetto più ampio per il recupero dati. Comprendono classificazioni per eziologia, sede di manifestazione, scopo, e, nell'ultima versione MedDra sono 27. Nella Figura 1 è riportato uno schema rappresentante la struttura gerarchica di MedDra con la numerosità dei termini presenti in ogni livello.

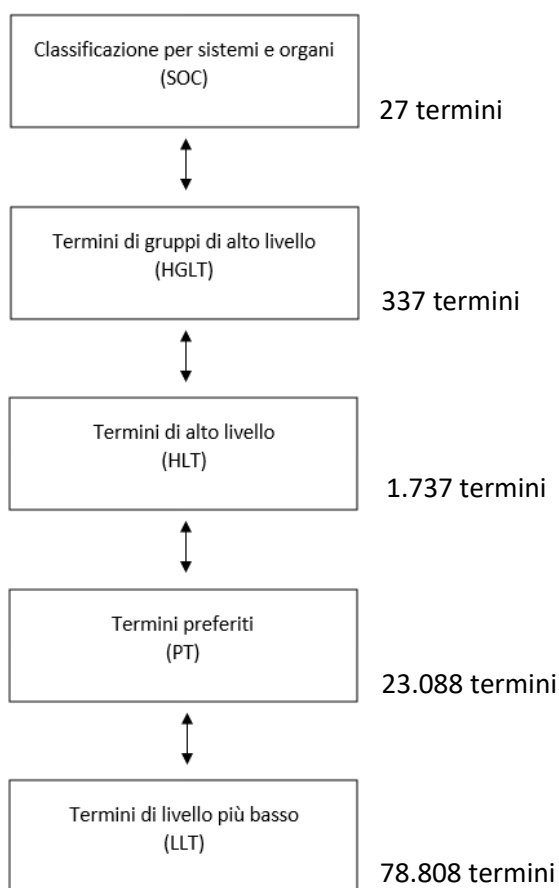


FIGURA 1- Struttura gerarchica di MedDra

### 1.5.2 - LA STRUTTURA MULTIASSIALE DI MEDDRA

La struttura multiassiale di MedDra rende possibile che un singolo concetto medico, rappresentato tramite PT, possa essere raggruppato su più SOC.

Ad esempio, considerando la Figura 2, si nota come il PT Influenza sia parte di due SOC diversi, in questo caso del SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche e del SOC Infezioni e infestazioni.

In tale situazione, dove un PT viene riferito a più di un SOC, uno tra questi ultimi viene definito SOC primario e rappresenta il termine che appare nelle emissioni cumulative di dati. Nel caso del PT Influenza esso è il SOC Infezioni e Infestazioni.

In Figura 2 un esempio della struttura multiassiale di MedDra applicato al PT “Influenza”. La linea arancione collega il PT al SOC primario, quella nera al SOC secondario.

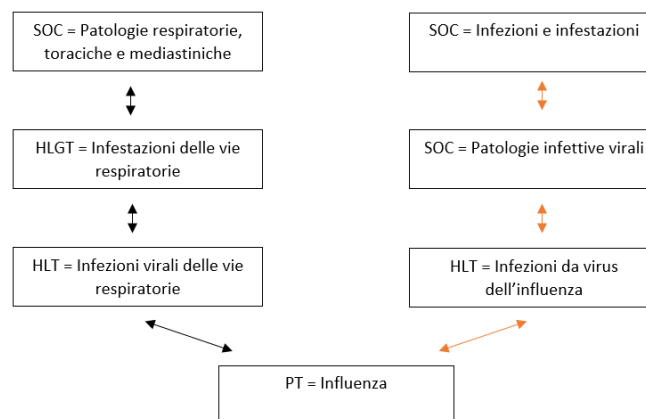


FIGURA 2 - Esempio di struttura multiassiale considerando il PT Influenza.

### 1.5.3 - LA STRUTTURA ASSOCIATIVA DI MEDDRA

La struttura multiassiale di MedDra non permette sempre la ricerca di tutti i termini riferiti a un concetto medico, essenziali in sede di analisi quando si cerca una possibile relazione tra una reazione avversa ed un farmaco. Spesso la ricerca tramite SOC non porta a considerare tutti i concetti medici che possono essere riferiti alla patologia di interesse e

bisognerebbe considerare termini esclusi dal legame multiassiale. Per ovviare a ciò sono state introdotte le SMQ (Standardized MedDra Queries).

Le SMQ sono raggruppamenti di termini MedDra, generalmente a livello di PT, che si riferiscono a una definita condizione medica o area di interesse. Esse consentono uniformità nelle ricerche.

Nelle SMQ i termini inclusi sono suddivisi in due categorie: termini *narrow* e termini *broad*. Con i *narrow* si effettuano ricerche dove si identificano casi in cui, molto probabilmente, è contenuta la condizione di interesse. Con i *broad*, invece, si possono effettuare ricerche in cui si vogliono identificare tutti i possibili casi a rischio, inclusi alcuni che potrebbero risultare di scarso interesse. In sintesi, una ricerca con termini *narrow* implica specificità, con i termini *broad* implica sensibilità.

I termini *narrow* sono termini specifici chiaramente collegati al soggetto della SMQ. I termini *broad* sono termini più generali ma comunque collegati, come segni o sintomi, all'oggetto della SMQ.

La Figura 3 descrive la struttura delle ricerche ristrette, con solo termini *narrow*, e le ricerche ampie, con anche termini *broad*.

Interessante, inoltre, è l'approccio algoritmico di ricerca delle SMQ, dove a ogni categoria di termini *broad* viene assegnato un peso, e i casi vengono selezionati automaticamente se presentano un termine *narrow* o dei termini *broad* il cui peso aggregato è maggiore o uguale alla soglia prefissata a priori.

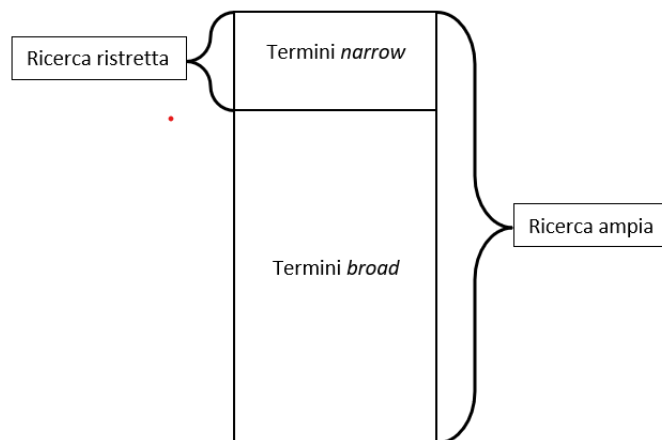


FIGURA 3 – Struttura associativa di MedDra



Nella Tabella 1 è riportato un esempio, prendendo il PT Acidosi lattica. Come si può notare tale SMQ contiene 13 termini di cui 3 narrow e 10 broad. Se l'analisi che si vuole svolgere deve essere specifica si utilizzeranno solo i primi 3 PT, ossia i termini più chiaramente collegati con l' SMQ Acidosi lattica, al contrario se si effettua un'analisi più sensibile verranno utilizzati tutti i 10 termini broad che rappresentano sintomi sempre collegati ma più generali oltre ai termini narrow utilizzati precedentemente.

MedDra PT	Tipologia di termine
Acido lattico ematico aumentato	Narrow
Acidosi lattica	Narrow
Iperlattacidemia	Narrow
Gap anionico aumentato	Broad
Gas ematici anormali	Broad
PCO2 diminuita	Broad
pH ematico ridotto	Broad
Bicarbonato ematico diminuito	Broad
Acidosi metabolica	Broad
Equilibrio acido-base anormale	Broad
Acidosi	Broad
Coma acidotico	Broad
Respiro di Kussmaul	Broad

TABELLA 1 – SMQ Acidosi lattica e relativa suddivisione dei termini

#### 1.5.4 – TERMINOLOGIA MEDDRA NELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA

Come descritto in precedenza, la terminologia MedDra assume particolare rilievo nella segnalazione spontanea. La Figura 4 rappresenta una segnalazione spontanea inserita nella rete di farmacovigilanza Vigifarmaco. Come si può notare sono presenti informazioni anagrafiche sul paziente, che però mantengono l'anonimato, e quelle sul segnalatore, che sono state censurate per questioni di privacy. Nella parte centrale sono presenti le informazioni sulla reazione, con relativa data di insorgenza, esito e descrizione, inserite dal segnalatore. I sintomi vengono poi tradotti con codifica MedDra per garantire



## CAPITOLO 2 – ANALISI DELLA DISPROPORZIONALITÀ

### 2.1 - DESCRIZIONE, METODI, OBIETTIVI

L'elevato numero delle segnalazioni ricevute rende difficile l'analisi qualitativa caso per caso. Per questo si decide spesso di affiancarla ad un'analisi di tipo quantitativo che sia in grado di identificare eventi avversi associati più frequentemente ad alcuni farmaci rispetto ad altri.

L'analisi della disproporzionalità è un metodo statistico per generare un segnale quando un evento avverso è riportato in maniera più frequente rispetto a un particolare farmaco rispetto agli altri farmaci.

Precisamente, essendo l'analisi di tipo quantitativo, senza una valutazione clinica della causalità farmaco/reazione, quello che risulterà, quando l'analisi sarà significativa, è una maggior tendenza di segnalazione di reazioni avverse connesse ad un determinato farmaco rispetto agli altri farmaci presenti nella rete.

Le analisi quantitative della disproporzionalità, per l'appunto, possono essere utilizzate come indagini "preliminari" sulla ricerca di un segnale, in quanto non confermano la relazione causale tra farmaco ed evento, ma solo un'associazione tra essi.

I principali metodi per valutare la possibile disproporzionalità sono il calcolo del PRR (Proportional Reporting Ratio) e del ROR (Reporting Odds Ratio), che si basano solo sul numero di segnalazioni ricevute e valutano l'incidenza di un certo evento associato al farmaco in questione rispetto all'incidenza dello stesso evento rispetto a tutti gli altri farmaci presenti nel database.

L'assunzione di base sta nel considerare l'incidenza di un certo evento in un determinato intervallo temporale nella banca dati come approssimazione dell'incidenza dell'evento nella popolazione. Inoltre, viene presupposto che i farmaci abbiano lo stesso profilo di rischio e vengano segnalati con la stessa frequenza.

È evidente che tali assunzioni, che permettono un calcolo più rapido e semplice, possano contenere diversi fattori confondenti che portano ad una falsa disproporzione. Per questo un valore del PRR e del ROR molto elevati non implicano la rilevazione di un segnale.

## **2.2 - ODDS RATIO E RISCHIO RELATIVO**

Il ROR e il PRR hanno caratteristiche simili a quelle degli odds ratio e del rischio relativo, utilizzate frequentemente in studi epidemiologici.

L'odds ratio è una misura di associazione che serve per determinare se esiste un'associazione tra l'esposizione a certi fattori di rischio e l'insorgenza di una malattia. In generale, un odds, indica la probabilità che un evento avvenga rapportato alla probabilità che esso non avvenga.

Un odds ratio è un rapporto tra l'odds di esposizione nei casi e quello di esposizione nei controlli.

Il rischio relativo è l'altra misura utilizzata frequentemente in epidemiologia per quantificare l'associazione tra una causa ed un effetto.

Viene utilizzato solo negli studi prospettici (popolazione suddivisa in esposti e non esposti), a differenza dell'odds ratio che può essere utilizzato anche in studi retrospettivi, come gli studi caso-controllo.

## **2.3 – PROPORTIONAL REPORTING RATE**

Il proportional reporting rate (PRR) è il rapporto tra la proporzione di tutti i casi segnalati dell'evento di interesse tra le persone esposte a un particolare farmaco rispetto alla proporzione corrispondente tra le persone esposte a tutti gli altri farmaci.

Esso viene calcolato da una tabella di contingenza 2 x 2, come quella mostrata in figura.

	EVENTO E	ALTRO EVENTO
FARMACO F	A	B
ALTRO FARMACO	C	D

TABELLA 1- Tabella di contingenza per il calcolo del PRR

Il PRR viene calcolato a partire da una tabella tetracorica (2 x 2) nella quale saranno inseriti 4 valori:

A: Numero segnalazioni evento di interesse associate al farmaco in questione

B: Numero segnalazioni per tutti altri eventi associate al farmaco in questione

C: Numero segnalazioni evento di interesse non associate al farmaco in questione

D: Numero segnalazioni per tutti altri eventi non associate al farmaco in questione

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Il calcolo del PRR viene sovente affiancato da un test di ipotesi che valuta se il PRR sia significativamente diverso da 1 o da un intervallo di confidenza. Entrambe queste metodologie hanno lo scopo di saggiare l'ipotesi di associazione tra farmaco ed evento atteso.

In particolare, il valore neutro del PRR, che implica mancanza di associazione statistica, è 1.0.

Il PRR era considerato l'analogo di un rischio relativo in uno studio epidemiologico, ma questa concezione è, tuttavia, mutata in quanto esso è stato quasi completamente sostituito dal ROR, per motivi che verranno discussi in seguito.

## 2.4 – REPORTING ODDS RATIO

Il ROR (Reporting Odds Ratio) è una misura di associazione utilizzata nelle analisi quantitative in farmacovigilanza utile a confrontare l'incidenza di un certo evento associato a

un determinato farmaco verso l'incidenza dello stesso evento collegato a tutti gli altri farmaci presenti nel database.

Anch'esso cerca di identificare una disproporzione, ovvero una situazione nella quale un certo evento è segnalato più frequentemente dell'atteso.

Lo scopo del ROR è molto simile a quello del PRR, ma esso ha delle proprietà statistiche migliori.

Il ROR, come indicato dal nome Reporting Odds Ratio, non è altro che una tipologia di odds ratio, dove come numero di malati avremmo il numero di segnalazioni di reazioni avverse e come esposti avremmo gli utilizzatori del farmaco di interesse.

Il ROR viene calcolato anch'esso dalla stessa tabella tetracorica mostrata in precedenza.

$$\text{ROR} = \frac{A/C}{B/D} \rightarrow \frac{A*D}{B*C}$$

Come si può notare:

$$\frac{A/(A+B)}{C/(C+D)} \xrightarrow{\begin{array}{l} \text{Se A è molto piccolo } (A+B) \approx B \\ \text{Se C è molto piccolo } (C+D) \approx D \end{array}} \frac{A/B}{C/D} = \frac{A*D}{B*C}$$

Il ROR è praticamente coincidente al PRR quando gli eventi accostati al farmaco in questione sono rari, in analogia con quanto succede in epidemiologia tra l'odds ratio e il rischio relativo in presenza di malattie rare.

Il ROR può assumere valori compresi tra 0 e  $+\infty$ .

ROR = 1: L'utilizzo del farmaco non è associato con la segnalazione della reazione avversa.

ROR < 1: L'utilizzo del farmaco è associato negativamente con la segnalazione della reazione avversa, cioè il farmaco potrebbe essere un fattore protettivo.

ROR > 1: L'utilizzo del farmaco è associato positivamente con la segnalazione della reazione avversa, cioè il farmaco potrebbe essere un fattore di rischio.

### 2.4.1 - INTERVALLO DI CONFIDENZA DEL ROR

Spesso, insieme al valore del ROR viene stimato un intervallo di confidenza (con livello di significatività solitamente pari a 0.95).

L'intervallo di confidenza non riporta la significatività statistica di una misura, a differenza di un test di ipotesi, ma può essere usato lo stesso come approssimazione di essa. In particolare, se il valore che esprime associazione nulla ( $ROR = 1$ ) è presente nell'intervallo si può ipotizzare la mancanza di significatività statistica. L'intervallo di confidenza inoltre, ci fornisce una stima della precisione del ROR. Se esso assume estremi molto diversi tra loro, la precisione non risulta essere molto alta e il calcolo del ROR può non essere affidabile.

$$IC_{0.95}(ROR) = \exp \left[ \ln (ROR) \pm 1.96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}} \right]$$

Da tale formula possiamo capire che più piccoli sono i valori, solitamente di A e C, più grande sarà il nostro intervallo e quindi meno preciso.

Inoltre, l'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) ci fornisce i seguenti criteri, i primi due statistici e i seguenti cinque dettati dalla valutazione e dall'esperienza in campo medico/farmacologico, con cui è possibile selezionare un segnale in modo che possa essere seguito con maggior attenzione:

1. numero di casi  $\geq 3$ ;
2. limite inferiore intervallo di confidenza maggiore o uguale a 1;
3. rilevanza clinica e potenziale impatto per la salute pubblica;
4. forza dell'evidenza per un effetto causale;
5. gravità e severità della reazione e del suo esito;
6. notorietà della reazione e/o interazioni farmaco/farmaco;
7. precedenti conoscenze.

## **2.5 - VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE MISURE DI DISPROPORZIONALITÀ**

Come accennato prima, negli ultimi anni, la tendenza è stata quella di trascurare il PRR e concentrarsi sull'utilizzo del ROR.

Il principale vantaggio del ROR, a discapito del PRR, è che considera il database come uno studio caso-controllo ed esclude dal gruppo di controllo quelle categorie di reazioni avverse la cui segnalazione è sospettata di essere associata con il farmaco in questione. Questo risulta essere molto importante: eliminando dal denominatore l'influenza dei casi esposti al farmaco studiato si eliminano i casi che sono in relazione con l'esposizione.

Tale esclusione sostiene il principio di selezione negli studi caso-controllo dove la scelta dei controlli deve essere indipendente dalla scelta dei casi.

Entrambe le misure però, non risolvono il problema più grande che affligge le analisi di farmacovigilanza basate sulle segnalazioni spontanee, ossia l'impossibilità di stimare la sottosegnalazione. Questa preoccupazione rende diversi studiosi ancora dubbiosi sulla bontà delle analisi derivanti da raccolte di segnalazioni spontanee in quanto troppo variabili a causa della frazione di segnalazione sconosciuta per ogni farmaco.



## **CAPITOLO 3 – ANALISI OSSERVATI/ATTESI**

Le analisi osservati/attesi sono parte delle analisi quantitative, come il ROR, utilizzate in farmacovigilanza per la conferma di eventuali segnali di reazione avverse da farmaci ma soprattutto da vaccini.

Tali analisi vengono svolte in seguito alle analisi della disproporzionalità, per approfondire i potenziali segnali rilevati. Esse hanno lo scopo di definire se una potenziale reazione avversa sospetta conseguente all'uso di un farmaco o di un vaccino può essere collegata con la terapia. Per fare questo viene valutato se gli eventi osservati, raccolti nella rete della farmacovigilanza, risultano essere maggiori degli eventi attesi, ossia il numero di casi di tale reazione che normalmente occorrerebbero nella popolazione.

L'analisi osservati/attesi è applicata per lo più nello studio sulla sicurezza dei vaccini, in quanto, come spiegato più precisamente nei paragrafi successivi, vengono soddisfatte assunzioni più stringenti e, di conseguenza, permettono analisi più accurate rispetto ai farmaci. Inoltre, è più facile recuperare il numero delle dosi di vaccino, essenziali per calcolare gli eventi attesi, a differenza dei farmaci, dei quali possiamo conoscere solo il numero di confezioni vendute ma non quelle utilizzate.

Per tali motivi l'analisi osservati/attesi è principalmente utilizzata nella vigilanza riguardante i vaccini, e, quindi, nei seguenti capitoli si parlerà di reazioni avverse conseguenti all'inoculazione del vaccino.

### **3.1 - DEFINIZIONE E PROBLEMATICHE DI CASO**

La definizione di caso è uno dei passaggi più delicati quando si cerca di fare analisi dei dati in farmacovigilanza.

Essa può differire sostanzialmente quando vengono utilizzati database diversi.

In particolare, nelle analisi osservati/attesi solitamente si utilizza un database di segnalazioni spontanee per il calcolo dei casi osservati, e un database nazionale o indipendente per la stima dell'incidenza che servirà per il conteggio dei casi attesi.

Purtroppo, spesso, la codifica dei casi avviene in modo diverso: nei database che raccolgono le segnalazioni spontanee viene utilizzato MedDra come linguaggio di codifica, negli altri invece la codifica avviene in modo diverso seguendo ad esempio i registri ospedalieri.

Questo può causare una forte distorsione nell'analisi in quanto se la reazione avversa che consideriamo nel database di farmacovigilanza non coincide, parzialmente o totalmente, con la patologia descritta nei database esterni, l'analisi non risulterà accurata in quanto è presente il rischio di riferirsi a due concetti medici differenti.

Un'altra importante valutazione, anch'essa decisiva per la bontà dell'analisi, è quella relativa alla strategia di ricerca che si selezionerà nel database di segnalazioni spontanee.

Come descritto nel capitolo 1, la codifica MedDra ci permette di cercare reazioni avverse con criteri gerarchici differenti, partendo da quelli più specifici fino ad arrivare a quelli più generali.

Nell'analisi dei dati gli LLT(Termini di basso livello) non assumono rilievo, in quanto sono considerati sinonimi dello stesso PT(Termini Preferiti).

A sua volta i PT vengono utilizzati negli studi clinici controllati, ma la loro enorme variabilità (sono circa 23.000 termini) può causare problemi nell'analisi dati da raccolte di segnalazioni spontanee. Spesso oltre al termine PT della reazione avversa, sono presenti diversi termini affini, che dovrebbero andare considerati.

Essenziali nell'analisi dati sono le SMQ(Query Standardizzate) che risultano molto utili nella definizione di caso. In particolare, assumono un importante rilievo i termini *narrow*.

### **3.2 - CAUSALITY ASSESSMENT**

Le segnalazioni devono essere sottoposte a un processo di valutazione medica (causality assessment) per poter essere convalidate e, a sua volta suddivise tra casi confermati, casi incompleti o diagnosi alternative.

Il causality assessment si basa su una valutazione caso per caso delle segnalazioni spontanee, che sulla base di criteri come il tempo di insorgenza e la plausibilità medica, porterà

a discriminare la reazione avversa. Essa verrà considerata come un *caso confermato*, se si può supporre un nesso di causalità tra il farmaco e la reazione, come *caso incompleto*, se non ci sono sufficienti informazioni per stabilirlo e come *caso non confermato*, se ci sono sufficienti informazioni, come ad esempio patologie pregresse, assunzione di altri farmaci o tempo di insorgenza non coerente, per smentire la possibile causalità tra farmaco e reazione.

Questo passaggio è cruciale nella definizione di caso, e come verrà descritto successivamente, porterà a diversi scenari possibili.

Una differente possibile forma di distorsione è causata dai casi duplicati inseriti nel database di farmacovigilanza. Essa può dipendere dal fatto che una segnalazione viene erroneamente inserita due volte, e durante la fase di convalida da parte degli operatori non viene identificata.

### **3.3 - CASI OSSERVATI**

Il numero di casi osservati di una particolare reazione avversa viene recuperato dai database di raccolta delle segnalazioni spontanee.

Come descritto prima cruciale nel processo che porta alla selezione dei casi osservati è la scelta del criterio (in particolare il livello gerarchico MedDra) con cui vengono selezionati i casi. Esso deve conseguire dopo un'attenta valutazione e deve essere coerente con l'analisi che si vuole intraprendere.

La stima dei casi osservati viene spesso suddivisa in tre scenari, che, se selezionati senza il giusto criterio può portare a risultati totalmente incoerenti. Essi sono: “Best-Case scenario”, “Mid-Case scenario”, “Worst-Case scenario”.

Nel “Best-Case scenario” vengono inclusi solo i casi confermati dopo il causality assessment e rappresenta lo scenario più ottimista riguardo la sicurezza del farmaco/vaccino. Esso, ovviamente, comporta dei rischi in quanto è possibile che sottostimi il rischio di insorgenza della reazione avversa in seguito all'assunzione di un farmaco o all'inoculazione del vaccino.

Il “Mid-Case scenario” invece rappresenta, come prevedibile dal nome, lo scenario nel mezzo, dove, oltre ai casi confermati, viene inserita una proporzione variabile dei casi incompleti.

Lo scenario peggiore invece, dove oltre ai casi confermati vengono inseriti anche tutti i casi incompleti, è rappresentato dal “Worst-Case scenario”. Esso ritrae l’ipotesi più pessimistica, dove, probabilmente, viene sovrastimato il rischio del farmaco/vaccino di causare la reazione avversa analizzata.

Quando non è possibile effettuare il causality assessment (ad esempio quando la mole di dati è troppo grande, come nelle reazioni più comuni), ci si affida a degli algoritmi di data mining, e gli scenari vengono prodotti in base al tempo di insorgenza della reazione avversa.

Precisamente, nel “Best-Case scenario”, vengono selezionati solo i casi con il tempo di insorgenza della reazione entro il periodo di rischio; al contrario, nel “Worst-Case scenario” avremo tutti i casi, anche quelli con il tempo di insorgenza della reazione al di fuori del periodo di rischio.

### **3.4 - CASI ATTESI**

Il numero atteso di casi di una particolare reazione avversa, in seguito all’inoculazione di un vaccino, entro un particolare periodo di rischio, è stimato tramite il tasso di incidenza di quell’evento moltiplicato per il totale del tempo-persona a rischio nella popolazione vaccinata.

#### **3.4.1 - TASSO DI INCIDENZA**

Il tasso di incidenza è il numero di nuovi casi che avvengono naturalmente nella popolazione, espressi nell’unità di misura del tempo-persona.

Nelle analisi osservato/atteso viene utilizzata una stima di esso per calcolare il numero dei casi attesi.

Particolarmente importante quindi sarà la scelta della stima che utilizzeremo. Spesso sono presenti diverse fonti da cui reperire i dati, in particolare database osservazionali o database sulla pubblica sicurezza nazionale, ed esse possono differire nei valori che forniscono. A volte è utile selezionare più di una fonte così, ad analisi terminata, è possibile fare dei confronti e valutare diversi scenari.

Idealmente la popolazione su cui è calcolato il tasso non deve essere stata sottoposta al vaccino e deve essere, per caratteristiche demografiche, simile alla popolazione da cui deriveremo i casi osservati.

Se il database lo permette, molto utile si rileva essere la stratificazione in sede di analisi. Sesso, età, provenienza, sono solo alcune delle principali variabili, usate per stratificare, che possono rendere molto più precise le analisi, soprattutto dove la reazione avversa non si presenta omogeneamente nei diversi strati.

### **3.4.2 - PERIODO DI RISCHIO**

Il periodo di rischio rappresenta uno dei punti essenziali, e più delicati, nelle analisi osservati/attesi.

Esso corrisponde al periodo in cui, l'eventuale insorgenza della reazione avversa, può essere collegata causalmente al farmaco o al vaccino. Un periodo di rischio selezionato maggiore (o minore) di quello reale può portare a una distorsione dell'analisi in quanto verrebbe considerato un periodo in cui il vaccino non genera un rischio (o verrebbe escluso un periodo in cui il vaccino genera un rischio).

La scelta di un adeguato periodo di rischio è fondamentale, oltre che per la selezione dei casi all'interno dell'intervallo selezionato, per calcolare il tempo-persona a rischio, essenziale per trovare il numero di eventi attesi.

Il tempo-persona rappresenta il tempo cumulativo, nel periodo di rischio, per tutte le persone che hanno assunto il farmaco, o alle quali è stato inoculato il vaccino, in cui può verificarsi la reazione avversa ed essere causalmente legata all'esposizione.

Un focus particolare deve essere fatto sul tempo-persona legato alle vaccinazioni.

Quando il vaccino è a dose singola non emergono particolari problemi in quanto il tempo-persona a rischio è calcolato moltiplicando il numero di persone vaccinate per il periodo di rischio.

Simile è la situazione in cui il vaccino viene inoculato in più dosi, ma il tempo tra una dose e l'altra è maggiore del periodo di rischio. Assumendo che il rischio sia il medesimo nelle diverse dosi, il tempo-persona a rischio viene stimato moltiplicando il numero di dosi inoculate per il periodo di rischio.

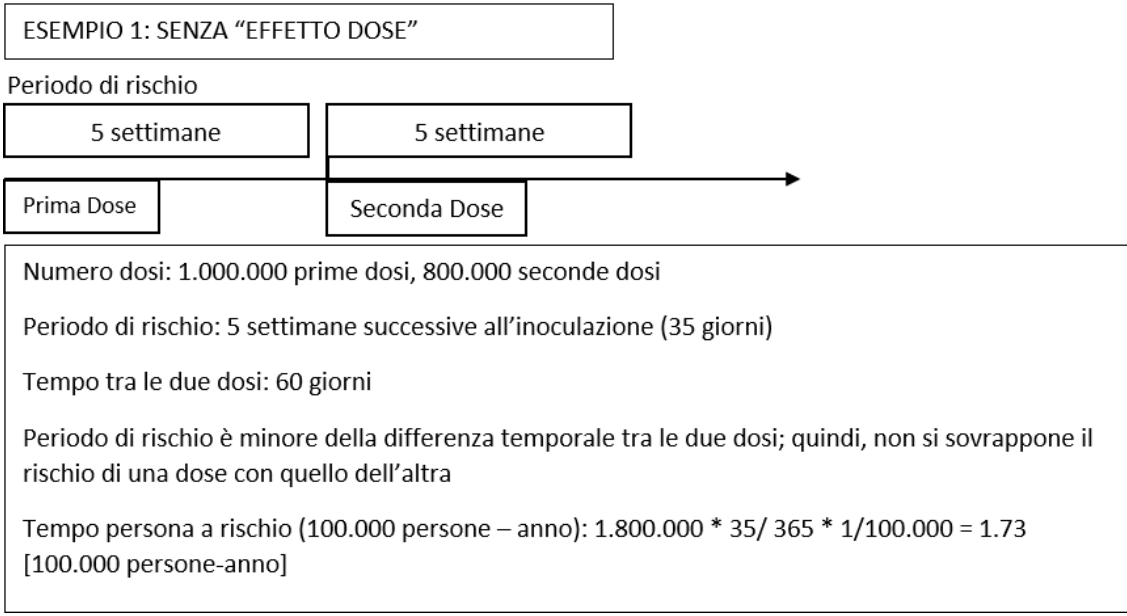
Più delicato risulta essere il caso in cui il periodo di rischio risulta essere maggiore della differenza temporale tra le dosi somministrate. Esso appunto si sovrappone tra una dose e l'altra e non può essere considerato completamente indipendente. Quando ciò accade spesso si tende a sovrastimare il rischio, quindi, devono essere considerati degli accorgimenti che portano a un calcolo leggermente diverso del numero di persone-rischio.

In tale situazione va calcolato il prodotto tra il numero di persone vaccinate con solo una dose e l'intero periodo di rischio per una dose sommato al prodotto tra il numero di persone vaccinate con due dosi e la somma tra l'intervallo di tempo tra una dose e l'altra e tutto il periodo di rischio della seconda dose.

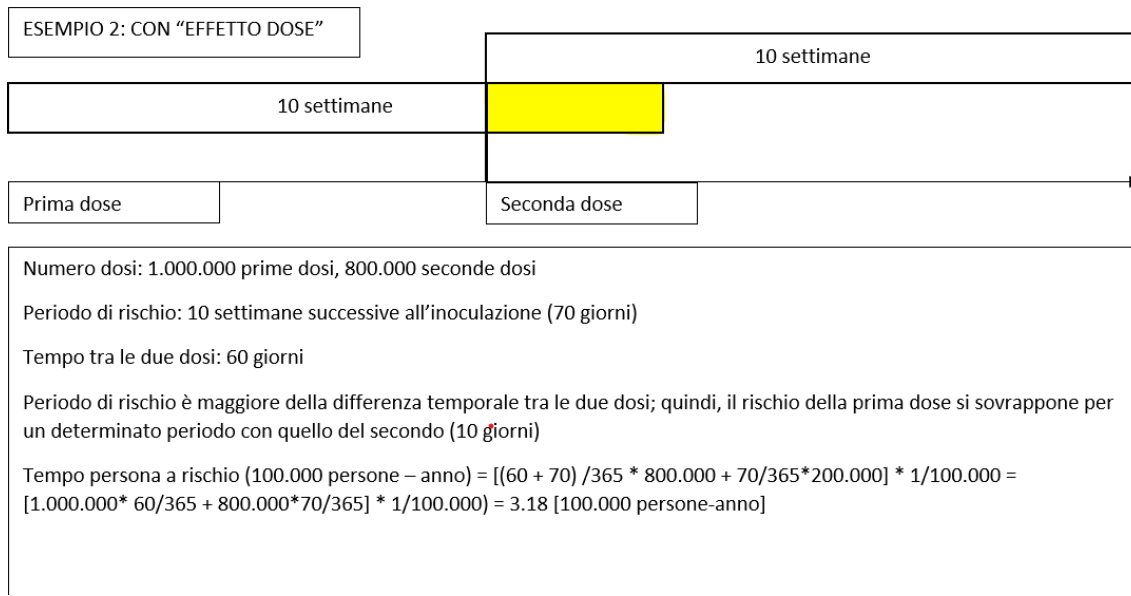
L'esempio 1 fornisce un'illustrazione di come viene calcolato il tempo-persona a rischio. È stato scelto un periodo di rischio di 5 settimane successive all'inoculazione della dose. La somministrazione della seconda dose invece sarà 60 giorni dopo la prima. In questo caso si può notare come il periodo di rischio della prima dose non si sovrapponga con il periodo di rischio della seconda dose, in quanto esso esaurisce prima della seconda dose. Per il calcolo del tempo persona a rischio, senza l'effetto di sovrapposizione delle dosi, si sommano le dosi e si moltiplicano per il periodo di rischio. Essendo l'unità di misura 100.000-persone anno si divide il periodo di rischio (35 gg) per il numero di giorni in un anno (365 gg) e si divide per 100.000 persone ossia l'unità di misura scelta. La scelta dell'unità di misura dipende dalla rarità della reazione avversa.

Nell'esempio 2, invece, è descritto una situazione in cui l'effetto delle due dosi si sovrappone. Come si può notare il periodo di rischio (70 gg) è maggiore della differenza tra la seconda e la prima dose (60 gg). In questo caso bisogna considerare separatamente le persone che hanno avuto entrambe le dosi e quelle che hanno avuto solo una dose.

Essendo 1.000.000 di prime dosi e 800.000 seconde dosi, riusciamo a ricavarci le persone a cui è stata somministrata solo la prima dose, 200.000, e quelle che le hanno avute entrambe, 800.000. Le persone con solo la prima dose vengono considerate come nell'esempio precedente, ossia moltiplicando il numero di dosi al periodo di rischio, per trovare il tempo-persona. Invece le persone alle quali sono state inoculate le due dosi devono essere sottoposte a una maggior attenzione nel calcolo. La parte evidenziata in giallo, ossia l'intervallo in cui il periodo di rischio della prima dose è ancora presente ma abbiamo già avuto la seconda dose, non va considerato due volte per questo va sottratto al periodo di rischio della prima dose. In questo caso avendo il periodo di rischio di 70 giorni dobbiamo considerare come periodo di rischio della prima dose la differenza tra i 70 giorni e la parte evidenziata in giallo, ossia 10 giorni. Una volta considerato ciò il calcolo effettuato, per il tempo-persona, è il medesimo, ossia si somma il nuovo periodo di rischio della prima dose con il periodo di rischio della seconda, senza conteggiare la sovrapposizione e si moltiplica per il numero di persone sottoposte alla prima e alla seconda dose, il tutto moltiplicato sempre per l'unità di misura.



ESEMPIO 1 - Calcolo tempo-persona a rischio senza “effetto dose”



ESEMPIO 2 - Calcolo tempo-persona a rischio con “effetto dose”



### 3.5 - POTENZIALI DISTORSIONI

Per evitare possibili forme di distorsione nell'analisi osservati/attesi ci sono alcune importanti assunzioni che devono essere rispettate.

In primis *il numero di dosi somministrate alla popolazione deve essere conosciuto*, questo perché, se si utilizzano solo i dati delle dosi vendute (che, in percentuale differente per la tipologia di vaccino, saranno sicuramente maggiori delle dosi somministrate) si può incorrere in una sovrastima dei casi attesi (che ricordiamo essere il prodotto tra dosi somministrate e tempo-persona a rischio).

Importante è inoltre notare che tutti i casi dell'evento di interesse provengono da segnalazioni spontanee, che sono solo una parte delle reali reazioni avverse. Questo fenomeno prende il nome di “under-reporting” ed è molto difficile da stimare. Uno studio riguardante la completezza delle segnalazioni per la poliomielite, e uno riguardante la vaccinazione pre-adolescenziale per l'epatite B (Lévy-Bruhl D et al., *Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France, 2002*. Prevots R, et al. *Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980*) affermano che per reazioni avverse gravi l'under-reporting si attesta tra il 19% e il 50%. Può verificarsi anche l'esatto opposto, l'over-reporting, quando la possibile reazione avversa conseguentemente al vaccino è oggetto frequente di dibattito nell'opinione pubblica.

Un frequente fattore di confondimento è rappresentato dal “healthy vaccinee effect”, ossia il fatto che la popolazione vaccinata è mediamente più sana di quella non vaccinata. Questo può causare distorsioni in sede di analisi in quanto, per assunzione, le popolazioni dovrebbero possedere le stesse caratteristiche. Stimando il tasso d'incidenza dei vaccinati dalla popolazione intera, si potrebbe incorrere in una sua sovrastima.

Per ovviare a questo sarebbe consono calcolare il tasso di incidenza generale in una popolazione non esposta al vaccino. Quando non è possibile fare questo, e la popolazione vaccinata ha differenze significative nel tasso di incidenza, l'analisi risulterà erronea.

Essenziale, come descritto prima, è la corretta *scelta del periodo di rischio*, che deve corrispondere con l'effettivo tempo di insorgenza della malattia, nel quale è possibile riscontrare un nesso causale con l'inoculazione del vaccino. Una selezione errata nel periodo di rischio causerà una sottostima o una sovrastima dei casi. Importante è anche far notare che un periodo di rischio lungo causerà un sensibile aumento dell'under-reporting,

in quanto le persone sono meno propense a segnalare una reazione avversa avvenuta molto successivamente all'esposizione al vaccino.

## **CAPITOLO 4 - ANALISI DEGLI EVENTI EMBOLICI E TROMBOTICI VENOSI IN SEGUITO A VACCINO COVID**

Le analisi svolte nel seguente capitolo, vedono racchiusi i passaggi principali con cui vengono attuate le analisi in farmacovigilanza quando si vuole investigare su un possibile evento avverso causato da un vaccino. La parte più delicata del lavoro è stata quella riguardante la scelta e la successiva selezione dei dati sul quale effettuare le analisi. Per quanto riguarda i dati relativi alle somministrazioni dei vaccini covid, una volta scaricato il database grezzo e disaggregato, attraverso delle query in linguaggio SQL si è proceduto alla stratificazione dei dati aggregandoli nel modo opportuno.

I dati relativi alle segnalazioni di reazione avverse sono stati raccolti attraverso il tool integrato in VIGIFARMACO detto “Saiku Analytics” che però non permetteva la suddivisione dei dati in fasce di età. Per ovviare a questo si è proceduto lavorando direttamente sul database di VIGIFARMACO con delle query in SQL atte all’aggregazione dei dati in maniera consona.

Una volta raccolti i dati aggregati l’analisi, non essendo laboriosa a livello computazionale, è stata svolta con Excel.

### **4.1 - DESCRIZIONE E FONTI DI DATI**

“La trombosi venosa profonda è la formazione di un coagulo di sangue all’interno di una vena profonda del corpo, che causa un’ostruzione parziale o completa al flusso del sangue.

Le sedi più colpite sono le grandi vene della gamba e della coscia, ma la trombosi può formarsi anche in una grande vena del braccio, del collo o dell’addome.

La complicanza più temuta di questa condizione è l’embolia polmonare, un’evenienza che si verifica quando un frammento di trombo si stacca e passa in circolo, arriva al cuore destro per poi andarsi a fermare a livello di uno o più vasi arteriosi polmonari, quando il calibro di questi ultimi diventa troppo piccolo per farlo passare, determinando un’ostruzione al flusso sanguigno.

La trombosi venosa profonda è più frequente nella popolazione anziana, anche se può colpire qualsiasi età.”

Questa patologia ha suscitato molto interesse dei media negli ultimi periodi, in concomitanza con l’avvento dei vaccini covid, in particolare quelli a vettore virale, ossia AstraZeneca e Janssen. Questo è dovuto dal fatto che si è riscontrato qualche caso di trombosi venosa profonda in seguito alla somministrazione di tali vaccini, in particolare con AstraZeneca nella fascia under 60, solitamente meno a rischio per questo tipo di patologia.

Nei database di farmacovigilanza, grazie a MedDra, è presente una SMQ (Eventi embolici e trombotici, venosi) che raccoglie tutte le segnalazioni di eventi di tromboembolie venose profonde. Nella Figura 1 viene rappresentata la struttura gerarchica dell’SMQ utilizzata. Non sono riportati tutti i termini contenuti nell’ SMQ, in quanti risultano essere troppi da inserire in un diagramma, ma solo i principali, che raccolgono la stragrande maggioranza delle segnalazioni. Come si può notare l’SMQ comprende diversi PT, tutti collegati ad eventi embolici e trombotici venosi, provenienti da diversi HLT, che rappresentano un raggruppamento di termini più generico, a sua volta contenuti in diversi SOC, che suddividono le reazioni per organi o apparati. Il grande vantaggio delle SMQ(Query Standardizzate) consiste nel fatto che il raggruppamento avviene a livello di PT(Termini Preferiti) e quindi risulta essere molto specifico. Infatti, se si conducesse una ricerca tramite SOC(Classificazione sistemi e organi) si utilizzerebbero tutti i PT contenuti in quel SOC. Ad esempio se considerassimo il SOC Patologie dell’occhio, dentro esso sarebbero presenti tante altre reazioni, descritte dai PT, non collegate con il nostro evento d’interesse Eventi embolici e trombotici venosi. L’SMQ invece seleziona solo quelle collegate direttamente alla nostra ricerca e esclude altre patologie del SOC non direttamente collegabili.

Il tasso di incidenza è stato recuperato da un database, denominato VAC4EU. Esso è finanziato dalla Innovative Medicines Initiative, e si prefigge lo scopo di studiare in modo tempestivo gli effetti da vaccino sui cittadini membri dell’UE. I dati raccolti ed elaborati da VAC4EU vengono costantemente utilizzati da strutture sanitarie ma possono essere consultati anche da privati cittadini.

I dati relativi alle dosi somministrate provengono dal database, presente su GitHub, denominato Covid OpenData.

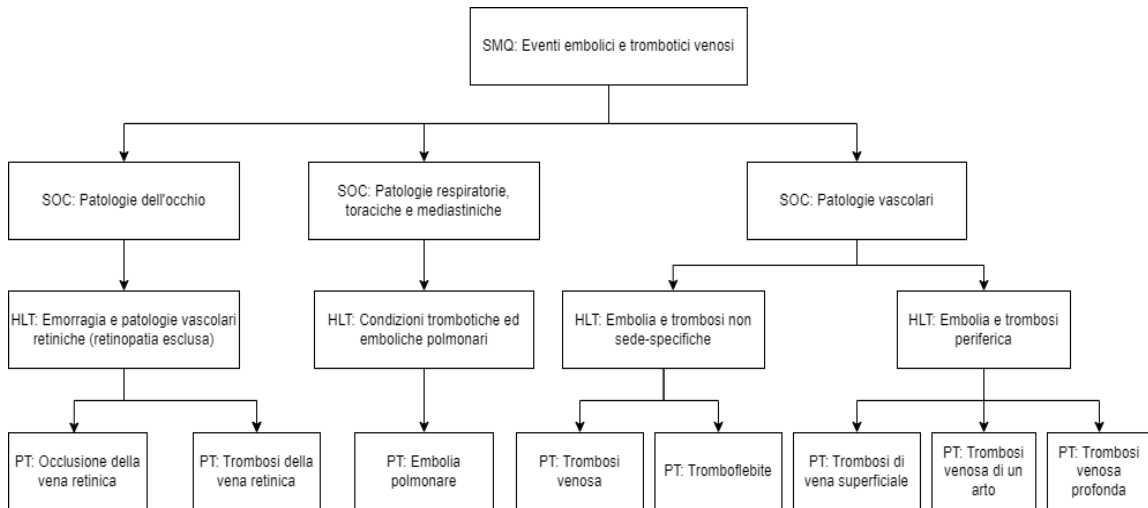


FIGURA 1 – Rappresentazione dell’SMQ Eventi embolici e trombotici venosi. Presenti solo i PT principali.

## 4.2 - ANALISI DESCRITTIVA

Durante il 2021, come ben noto, in Italia, e in tutto il mondo, è stata svolta un’ampia campagna vaccinale per contrastare l’infezione da coronavirus. Per la precisione, le prime dosi somministrate alla popolazione, sono avvenute negli ultimi giorni dell’anno 2020, ma in questa analisi sono considerate le vaccinazioni avvenute tra il 01/01/2021 e il 31/10/2021.

Nel periodo in questione sono state dispensate 89.817.624 dosi in Italia, suddivise per il 48.62% a soggetti maschili e per il 51.38% a soggetti femminili.

Il grafico in Figura 2 mostra la distribuzione della somministrazione delle dosi per fascia di età.

Il grafico in Figura 3 mostra la distribuzione della somministrazione delle dosi per tipologia di vaccino.

Le reazioni avverse, considerate in questa analisi, sono quelle avvenute tra il 01/01/2021 e il 30/11/2021. Questa differenza temporale è dipesa dal fatto che il periodo di rischio considerato è di 30 giorni, quindi, un’eventuale vaccinazione inoculata nell’ultimo giorno dell’intervallo potrebbe produrre una reazione ad essa correlata fino a 30 giorni successivi alla somministrazione.

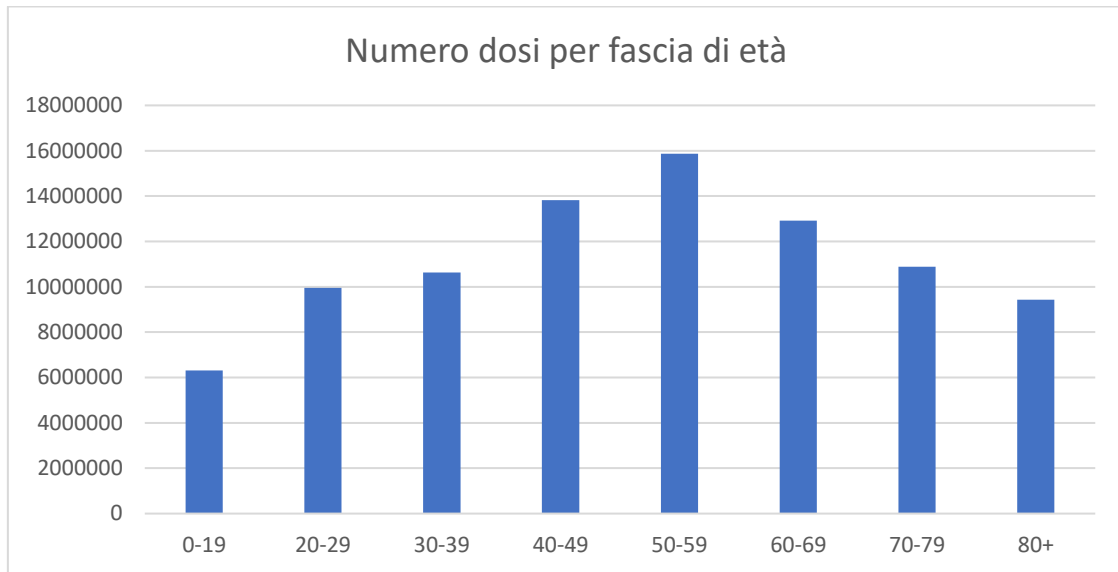


FIGURA 2 – Distribuzione delle dosi somministrate per fascia d'età

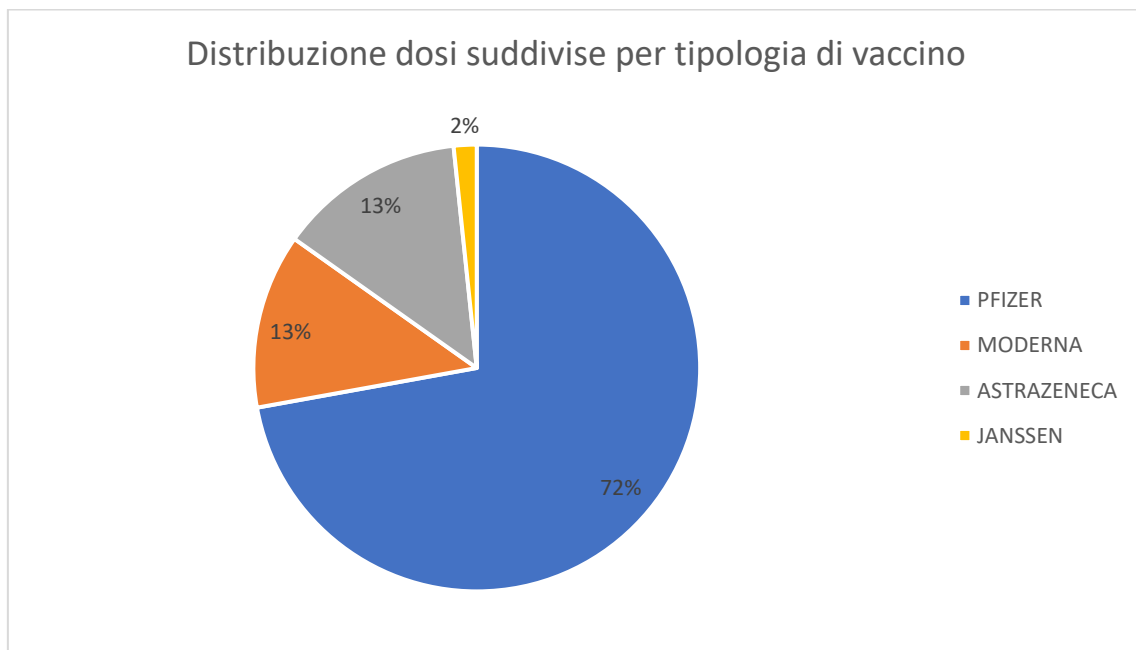


FIGURA 3 – Distribuzione delle dosi somministrate per tipologia di vaccino

### 4.3 - ANALISI DELLA DISPROPORZIONALITÀ

La prima analisi affrontata è quella sulla disproporzionalità, per cercare di capire se è presente una tendenza di segnalazione di reazioni avverse maggiore in determinate tipologie di vaccino rispetto alle altre. Per fare questo è stato calcolato il ROR, con il conseguente intervallo di confidenza. Nella tabella sono esposti i risultati.

Come si può notare tutti i valori del ROR sono maggiori di 1 anche rispetto all'estremo inferiore dell'intervallo e, di conseguenza, tutti significativi a livello  $\alpha=0.05$ . Questo sta ad indicare che la tendenza di segnalazione degli eventi ricercati è maggiore nella vaccinazione del covid rispetto agli altri farmaci presenti nel registro di farmacovigilanza. Tuttavia, come descritto in precedenza, tale misura di associazione non permette di stabilire se siamo in presenza di un segnale d'allarme o meno, indica solo una disproporzione basata su analisi svolte interamente considerando casi raccolti nella banca dati delle segnalazioni di reazioni avverse. Non ci può dire nulla sul fatto che l'incidenza della reazione avversa sia maggiore nei soggetti sottoposti al vaccino rispetto a quelli non sottoposti, in quanto tutte le persone considerate sono utilizzatori di farmaci o vaccini e il campione selezionato non è casuale.

Considerando i valori, riportati in Tabella 1, si registra una marcata disproporzione soprattutto nei vaccini Janssen e Astrazeneca, che vedono la segnalazione di reazioni avverse di eventi embolici e trombotici venosi di circa cinque volte maggiore rispetto a quelle degli altri farmaci o vaccini.

Vaccino	SMQ (narrow)	ROR	95--	95++
PFIZER	Eventi embolici e trombotici, venosi (SMQ)	2,12	1,96	2,29
JANSSEN	Eventi embolici e trombotici, venosi (SMQ)	4,91	3,58	6,74
MODERNA	Eventi embolici e trombotici, venosi (SMQ)	2,46	2,08	2,91
ASTRAZENECA	Eventi embolici e trombotici, venosi (SMQ)	5,29	4,84	5,78

TABELLA 1 - Analisi della disproporzionalità stratificata per tipologia di vaccino. Nome vaccino; SMQ; stima del ROR; Estremo inferiore intervallo di confidenza stimato del ROR; Estremo superiore intervallo stimato del ROR.

#### **4.4 - ANALISI OSSERVATI/ATTESI**

Il passo successivo, dopo aver notato la presenza di una disproporzione tra le segnalazioni, consiste nell'analisi osservati/attesi per confrontare gli eventi attesi che normalmente avverrebbero nella popolazione, con quelli osservati nei database di segnalazioni spontanee.

##### **4.4.1 - CASI DI EVENTI EMBOLICI E TROMBOTICI VENOSI ATTESI**

Per il calcolo dei casi attesi si è fatto riferimento ai tassi d'incidenza recuperati dal database VAC4EU, descritto in precedenza, e al numero di dosi recuperati dal database di GitHub.

Si è scelto di considerare il tasso d'incidenza nella popolazione relativo al 2019 in quanto la popolazione non è influenzata dalla vaccinazione. Il dato dell'anno 2020, invece, registrava un numero consistentemente differente rispetto a quello degli anni precedenti in quanto con il covid le visite ospedaliere sono risultate essere molto inferiori.

Il periodo di rischio considerato è di 30 giorni, tempo in cui le reazioni avverse in questione possono essere ancora collegabili con la vaccinazione.

Da un'analisi descrittiva del tasso di incidenza appare evidente come esso sia in relazione positiva con l'età, infatti è noto, che per tale reazione avversa l'età rappresenta un fattore di rischio. Alla luce di questo si è optato per analisi osservati/attesi stratificate per fasce di età. Dal grafico in Figura 4 si può notare l'andamento del tasso di incidenza (unità di misura: 100.000 persone-anno) in funzione della fascia di età.



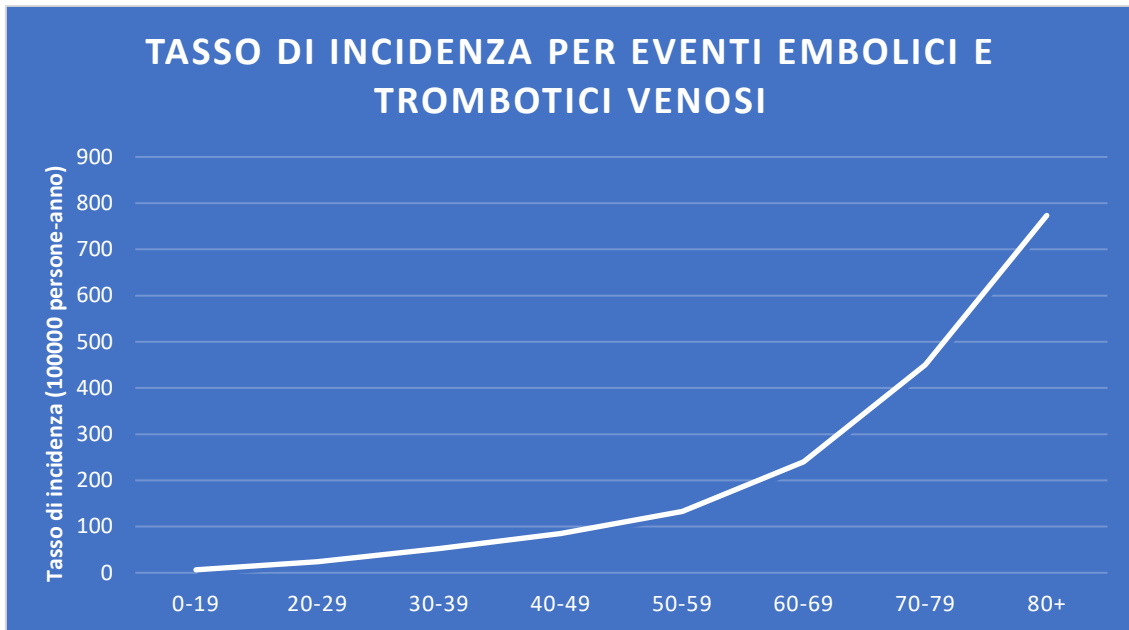


FIGURA 4 – Distribuzione tasso di incidenza per fascia di età nel 2019.

#### 4.4.2 - CASI DI EVENTI EMBOLICI E TROMBOTICI VENOSI OSSERVATI

I casi osservati sono stati selezionati dal sistema nazionale di raccolta delle segnalazioni spontanee VIGIFARMACO. Come anticipato prima l'SMQ sul quale è stata effettuata la ricerca è “Eventi embolici e trombotici venosi”. Sono stati selezionati solo casi narrow, per effettuare un’analisi più specifica.

L’analisi effettuata, almeno nella fase iniziale, consiste in un “Worst-Case Scenario”, infatti sono stati inclusi anche i casi con causality assessment mancante o indeterminato e con tempo di insorgenza indefinito. Considerando lo scenario più pessimista se in ogni strato il numero di casi attesi è maggiore di quello dei casi osservati non emergeranno segnali. Se da tale analisi emergono strati dove il numero di casi osservati è superiore a quello dei casi attesi, l’analisi verrà approfondita discriminando i casi tramite l’ausilio del causality assessment. Inoltre, essendo una reazione rara, verrà fornita una stima dei casi osservati con sottosegnalazione del 20% e del 50%. La popolazione è stata suddivisa in fasce di età: 0-19,20-29,30-39,40-49,50-59,60-69,70-79,80+.

Da una prima analisi descrittiva, coadiuvata dalla visione del grafico in Figura 5, si nota che anche l’andamento delle reazioni avverse è crescente con l’età, fino alla classe 70-79,

con un decremento nella classe 80+. Una mia ipotesi riguardante il calo delle segnalazioni nel over 80 riguarda il fatto che le popolazioni, suddivise in fasce di età non sono state sottoposte in proporzioni uguale al medesimo vaccino. In particolare, il vaccino AstraZeneca, che, valutando anche le analisi svolte successivamente, è, proporzionalmente, il maggiormente coinvolto nell'insorgenza di reazioni avverse di questo tipo, è stato inoculato al 15% della popolazione under 80 ma solo all' 1.6% della popolazione over 80. Questa disproporzione nella somministrazione, secondo me, potrebbe aver causato il decremento di segnalazione di eventi trombotici venosi nella popolazione 80+.

La Tabella 2 mostra la distribuzione di dosi per fascia di età. Nell'ultima colonna è presente il tasso di incidenza di eventi emboli e trombotici venosi per la relativa fascia di età, espresso in 100000 persone-anno.

Fascia di età	Numero dosi	Percentuale numero dosi	Tasso di incidenza (100000 persone-anno)
0-19	6305693	7%	6,41
20-29	9947282	11%	24,06
30-39	10625231	12%	52,42
40-49	13825825	15%	85,17
50-59	15873711	18%	132,83
60-69	12923952	14%	239,94
70-79	10880908	12%	449,84
80+	9435022	11%	773,32
TOTALE	89817624	100%	/

TABELLA 2 - Numero dosi per età; percentuale numero dosi per fascia di età; incidenza eventi embolici e trombotici venosi, per fascia di età.

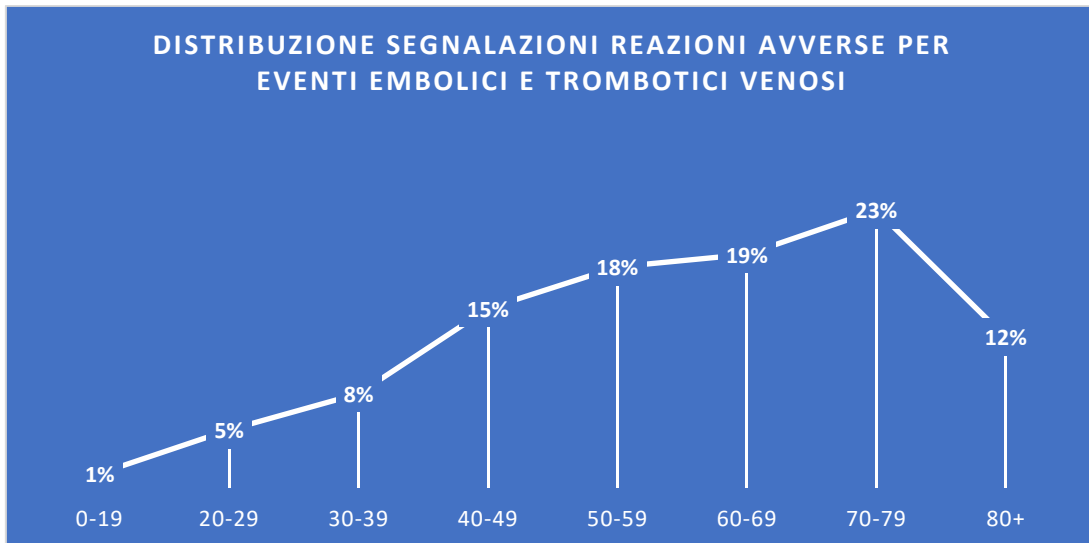


FIGURA 5 - Distribuzione segnalazioni reazione avverse dell'SMQ “Eventi embolici e trombotici venosi”

#### 4.4.3 - ANALISI OSSERVATI/ATTESI STRATIFICATA PER ETÀ

Dopo aver accertato che è presente una relazione tra gli eventi avversi considerati e l'età si è deciso di procedere con un'analisi osservato/attesi stratificata per età.

Il calcolo degli eventi attesi è avvenuto tenendo conto del periodo di rischio di 30 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi osservati, selezionati dal database di VigiFarmaco, sono stati anch'essi raggruppati nelle medesime fasce di età. Inoltre, accanto al valore puntuale recuperato è stata aggiunta una stima con sottosegnalazione del 20% e sottosegnalazione del 50%. I motivi, descritti nel capitolo 3, riguardano il fatto che, dalla lettura in materia, emerge che per le reazioni rare in tasso di sottosegnalazione varia tra il 20% e il 50%.

Dalla tabella si può notare che solo nella fascia di età 0-19, considerando l'ipotesi peggiore, con la sottosegnalazione al 50%, il numero degli eventi osservati è leggermente maggiore degli eventi attesi. Tuttavia, nei casi osservati, sono considerati anche casi che potrebbero essere non collegati con l'inoculazione del vaccino. In tale situazione ci viene in soccorso il causality assessment, processo descritto in precedenza, che discrimina i casi registrati, previa valutazione medica, in “correlabili”, “non correlabili” o “indeterminati”.

Tale operazione verrà svolta nella successiva analisi, post stratificazione per tipologia di vaccino.

Un confronto tra percentuali di vaccinazioni e percentuali di segnalazioni di eventi avversi per tipologia di vaccino mette in luce come anche quest'ultima potrebbe essere relazionata all'insorgenza di reazioni avverse. Nel grafico rappresentato in Figura 6 vengono confrontate le suddette percentuali, e, se fossimo in un caso di equidistribuzione, dove tutti i vaccini causano in modo uguale reazioni avverse, le linee dovrebbero essere tutte parallele tra loro, in quanto significherebbe che la percentuale di vaccinazione equivale alla percentuale di segnalazione di reazioni avverse. Si può notare come il vaccino Astrazeneca sembri essere più propenso a causare l'insorgenza di eventi embolici e trombotici venosi. Importante, però, è sottolineare, che le popolazioni sottoposte ai vari vaccini non sono omogenee in quanto la scelta della dose inoculata, sotto direttiva dello stato italiano, è dipesa dall'età della persona. Precisamente l'età media di persone sottoposte al vaccino Pfizer è 50,14, quella sottoposta a Astrazeneca è 62,64, a Moderna è 41,72, a Janssen 53,06. Questo potrebbe influire sul numero di reazioni avverse in quanto si è visto che l'insorgenza degli eventi trombotici venosi è crescente con l'età.

Fascia di età	Eventi osservati	Eventi osservati (SS:20%)	Eventi osservati (SS:50%)	Eventi attesi	Rapporto osservati/attesi
0-19	19	23,75	<b>38</b>	33,20	0,57
20-29	78	97,5	156	196,58	0,40
30-39	127	158,75	254	457,49	0,28
40-49	242	302,5	484	967,21	0,25
50-59	298	372,5	596	1731,88	0,17
60-69	315	393,75	630	2547,07	0,12
70-79	375	468,75	750	4020,37	0,09
80+	203	253,75	406	5993,01	0,03

TABELLA 3 - Stratificazione per fascia di età. Eventi osservati; stima eventi osservati con sottosegnalazione al 20%; stima eventi osservati con sottosegnalazione al 50%; stima eventi attesi. In verde sono riportate le celle in cui gli eventi attesi superano quelli

osservati. In giallo le celle dove gli eventi osservati della colonna con sottosegnalazione al 50% risultano essere maggiori di quelli attesi. Nell'ultima colonna è riportato il rapporto tra osservati e attesi, un valore superiore all'uno indica che il numero di eventi osservati è maggiore di quelli attesi.

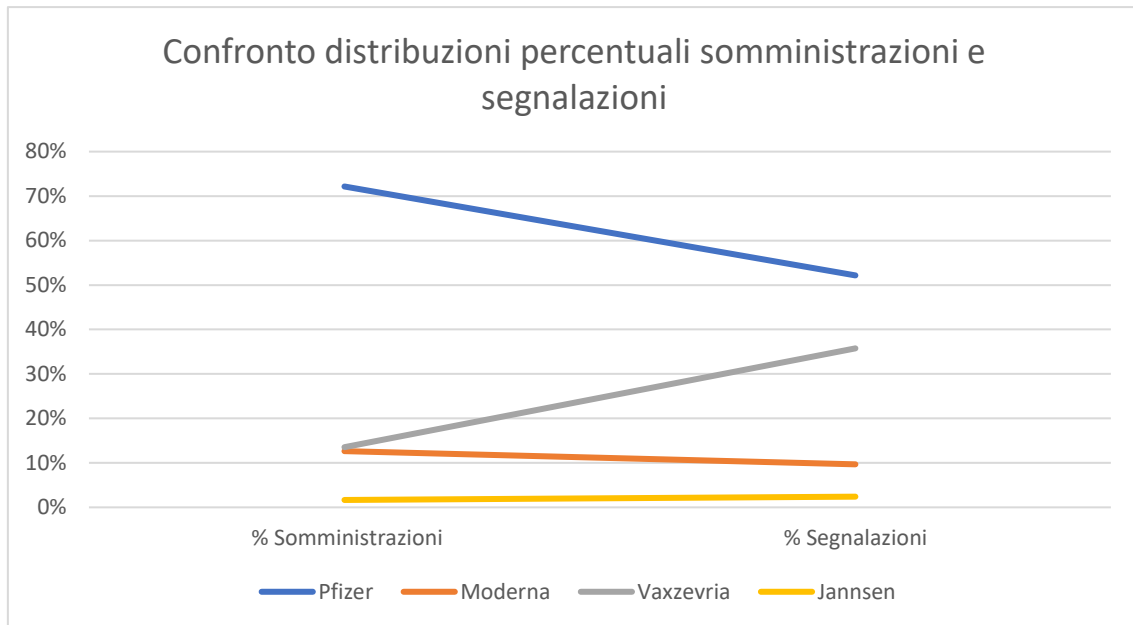


FIGURA 6 – Grafico che mostra un confronto tra la percentuale delle somministrazioni per tipologia di vaccino e la percentuale delle segnalazioni di eventi avversi per la stessa tipologia di vaccino

#### 4.4.4 - ANALISI STRATIFICATA PER TIPOLOGIA DI VACCINO E PER ETÀ'

Dalle analisi precedenti appare evidente la necessità di una stratificazione sia per età che per tipologia di vaccino.

Dalla Tabella 4 si può notare che le celle contenenti gli eventi osservati evidenziate in rosso sono in concomitanza della fascia di età nel quale gli eventi osservati sono superiori agli eventi attesi (di conseguenza anche gli eventi osservati con sottosegnalazione saranno maggiori degli eventi attesi). Essi sono quelli che destano più preoccupazione, per questo verranno analizzati più profondamente.

Escludendo la fascia di età 0-19, sottoposta a Moderna, dove gli eventi osservati al 50% risultano di poco superiori agli eventi attesi, in quanto gli eventi osservati, solamente 2,

non sono abbastanza per poter effettuare un'analisi accurata, si nota, visionando la Tabella 2, come sia solo il vaccino Astrazeneca a presentare fasce di età in cui gli eventi osservati sono maggiori.

Si può vedere, inoltre, che questo accade solo nelle fasce più giovani, in particolare nella fascia tra 0-19 e 20-29. Se nella fascia 0-19 abbiamo pochi casi osservati, 5. Per effettuare un'analisi, si può approfondire la ricerca nella fascia 20-29, dove i casi osservati, 14, sono quasi il doppio degli attesi 8.43. Il passo successivo sarà quello di verificare il causality assessment per tutti i 14 casi, così da escludere eventuali errori nell'inserimento dei casi nel registro oppure casi che si sono rivelati essere non correlabili con la vaccinazione.

Per una corretta interpretazione dell'analisi è utile ricordare che i database di farmacovigilanza non sono dei registri clinici ma raccolte di segnalazioni spontanee; quindi, si basano su un sospetto di relazione tra reazione avversa e vaccinazione. Inoltre, i tassi di incidenza relativi al 2019 potrebbero sottostimare l'incidenza in quanto non considerano il covid-19 che si è visto, tramite un'ampia letteratura scientifica, esser causa di eventi embolici e trombotici.

Nella fascia 0-19, sottoposta al vaccino Astrazeneca, dopo la visione del causality assessment risultano esserci 3 casi correlabili e 2 non disponibili.

I casi osservati, anche in questo caso, sono maggiori degli attesi, tuttavia, lo scarso numero di segnalazioni confermate come correlabili (3), rendono complicato stabilire se possa esserci un'effettiva correlazione tra reazione avversa e vaccinazione in quella fascia.

Per quanto riguarda la fascia 20-29, sempre relativa ad Astrazeneca, il causality assessment ha discriminato i casi osservati nel seguente modo: 3 correlabili, 2 non correlabili, 6 indeterminati e 3 non disponibili.

Considerando, soltanto i casi correlabili, ossia in un'analisi "Best-case scenario" il numero di casi osservati risulta essere minore dei casi attesi, anche considerando la sottosegnalazione al 50%.

Capitolo 4 – Analisi degli eventi embolici e trombotici venosi a seguito a vaccino covid

Fascia di età	Tipologia vaccino	Eventi osservati	Eventi osservati (SS:20%)	Eventi osservati (SS:50%)	Eventi attesi	Rapporto osservati/attesi
0-19	Pfizer	12	15	24	29,02	0,41
0-19	Moderna	2	2,5	4	3,90	0,51
0-19	Astrazeneca	5	6,25	10	0,07	69,58
0-19	Janssen	0	0	0	0,21	0,00
20-29	Pfizer	54	67,5	108	149,43	0,36
20-29	Moderna	9	11,25	18	36,26	0,25
20-29	Astrazeneca	14	17,5	28	8,43	1,66
20-29	Janssen	1	1,25	2	2,46	0,41
30-39	Pfizer	87	108,75	174	347,66	0,25
30-39	Moderna	16	20	32	74,61	0,21
30-39	Astrazeneca	21	26,25	42	29,07	0,72
30-39	Janssen	3	3,75	6	6,15	0,49
40-49	Pfizer	135	168,75	270	740,80	0,18
40-49	Moderna	30	37,5	60	135,40	0,22
40-49	Astrazeneca	72	90	144	76,94	0,94
40-49	Janssen	5	6,25	10	14,07	0,36
50-59	Pfizer	173	216,25	346	1316,80	0,13
50-59	Moderna	37	46,25	74	211,87	0,17
50-59	Astrazeneca	76	95	152	162,06	0,47
50-59	Janssen	12	15	24	41,14	0,29
60-69	Pfizer	124	155	248	1459,50	0,08
60-69	Moderna	24	30	48	219,07	0,11
60-69	Astrazeneca	150	187,5	300	781,59	0,19
60-69	Janssen	17	21,25	34	86,91	0,20
70-79	Pfizer	115	143,75	230	2019,73	0,06
70-79	Moderna	17	21,25	34	342,02	0,05
70-79	Astrazeneca	241	301,25	482	1602,62	0,15
70-79	Janssen	2	2,5	4	55,99	0,04
80+	Pfizer	166	207,5	332	5165,79	0,03
80+	Moderna	26	32,5	52	722,59	0,04
80+	Astrazeneca	11	13,75	22	95,71	0,11
80+	Janssen	0	0	0	8,93	0,00

TABELLA 4 - Stratificazione per fascia di età e tipologia di vaccino. Eventi osservati; stima eventi osservati con sottosegnalazione al 20%; stima eventi osservati con sottosegnalazione al 50%; stima eventi attesi. In verde sono riportate le celle in cui gli eventi attesi superano quelli osservati. In giallo le celle dove gli eventi osservati della colonna con sottosegnalazione al 50% risultano essere maggiori di quelli attesi. In arancione le celle dove gli eventi osservati, con sottosegnalazione al 20%, superano gli eventi attesi. In rosso quando gli eventi osservati superano gli eventi attesi. L'ultima colonna rappresenta il rapporto tra numero di casi osservati e numero di casi attesi. In rosso i valori superiori all'unità ossia dove i casi osservati superano gli attesi.

#### **4.5 - CONCLUSIONE E ASPETTI CRITICI DELL'ANALISI**

L'analisi iniziale, sulla disproporzionalità, mostra come le segnalazioni di eventi embolici e trombotici venosi siano maggiori nelle vaccinazioni per il covid, in particolare nei vaccini a vettore virale Astrazeneca e Janssen. Questa metodologia, tuttavia, risente del problema che il campione utilizzato non è casuale ma proveniente da tutte le persone presenti nel registro di farmacovigilanza ossia utilizzatrici di farmaci o sottoposte ai vaccini. Tale analisi, quindi, ci permette solo di asserire che vengono riportate con più frequenza reazioni avverse per i vaccini covid rispetto agli altri farmaci, ma non ci permette di dire se e quanto le vaccinazioni siano correlate con eventi trombotici ed embolici venosi.

Dopo analisi esplorative si è notato come la reazione considerata dipendesse strettamente dall'età; quindi, si è optato per un'analisi osservati/attesi stratificata per fascia di età. Essa non ha mostrato criticità se non un numero leggermente maggiore di eventi osservati con sottosegnalazione al 50% nella fascia 0-19. Tuttavia, approfondendo la ricerca si è notato come l'insorgenza di reazioni avverse potrebbe dipendere anche dalla tipologia di vaccino. Analisi esplorative mostrano come il vaccino Astrazeneca sembri essere il più correlato con le segnalazioni. Il passo successivo è stato stratificare non solo per fascia di età ma anche per tipologia di vaccino. Esso rivela delle fasce di età dove il numero di casi osservati è superiore a quello dei casi attesi: la fascia 0-19 e 20-29 entrambe con Astrazeneca. Dalla revisione del causality assessment, alcuni casi vengono discriminati come indeterminati e non correlabili. Considerando solo i casi correlabili non sono emerse fasce in cui il numero di casi osservati fosse maggiore di quello dei casi attesi.



Concludendo, il vaccino non sembra aumentare l'incidenza di eventi embolici e trombotici venosi. Tuttavia, si è notato, che il vaccino più correlato con le segnalazioni da reazioni avverse considerate è Astrazeneca, soprattutto nelle fasce di età più giovani. I valori del rapporto osservato/attesi sono più alti rispetto alle altre tipologie di vaccino. Tuttavia, come possiamo notare, i numeri di segnalazioni di reazioni avverse, ed anche di dosi inoculate, del vaccino Astrazeneca nei giovani sono molto bassi e questo rende difficoltosa l'analisi in quanto eventuali errori nella segnalazione influiscono molto sul risultato finale. Un altro aspetto da considerare è quello relativo alla sottosegnalazione. Come detto prima, essa è il problema più grande che affligge le analisi di farmacovigilanza in quanto è praticamente impossibile da stimare e varia a seconda della tipologia e del tempo della reazione. Questo aspetto è maggiormente critico nel caso Astrazeneca in quanto, essendo ampiamente stato trattato dai media nazionali come possibile causa di eventi trombotici, potrebbe aver suscitato nella popolazione un certo timore che ha portato all'eventuale segnalazione di eventi avversi di questo tipo anche se i sintomi non erano confermati ma solo per la suggestione creata dall'ambiente esterno.

Per quanto riguarda il tasso di incidenza utilizzato nell'analisi, essendo una stima, non è esente da errori e, inoltre, come anticipato prima, potrebbe essere sottostimato in quanto non considera l'effetto del covid nella popolazione essendo riferito al 2019.



## BIBLIOGRAFIA

*Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In: Inman WHW, ed. Monitoring for Drug Safety. Lancaster: MTP Press 1986:13-47.*

*Laura Sottosanti, AIFA: La gestione del segnale, Firenze 21-22 Ottobre 2015*

*Xintong Li, Anna Ostropolets et al. , Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study, 17 Aprile 2021*

*Lara Magro, Elena Arzenton, Ugo Moretti (Centro Regionale Farmacovigilanza del Veneto- Verona), Le basi della farmacovigilanza, 30 Novembre 2020*

*Lara Magro, Elena Arzenton, Ugo Moretti (Centro Regionale Farmacovigilanza del Veneto- Verona), Obiettivi e metodologie in farmacovigilanza, 30 Novembre 2020*

*ENCePP, ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology, 4 Aprile 2022*

*Olivia Mahaux et al., Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines, 25 Novembre 2015*

*Kenneth J. Rothman et al., The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio, 2004*

*EMA, Screening for adverse reactions in EudraVigilance, 19 Dicembre 2016*

*Ugo Moretti, La terminologia medica MedDRA, 30 Novembre 2020*

*Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions – a systematic review. Drug Saf 2006*

*Lévy-Bruhl D et al., Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk–benefit approach for pre-adolescent vaccination in France, 2002*

*Prevots R, et al. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980*

*Trombosi venosa profonda, James D. Douketis , MD, McMaster University, Febbraio 2021.*

## DATABASE

<https://vigisegn.vigifarmaco.it> : Registro Nazionale di raccolta di segnalazioni spontanee

<https://vac4eu.org/covid-19-tool> : Database sui tassi di incidenza per le reazioni avverse collegate al covid

<https://github.com/pcm-dpc/COVID-19> : Database contenente dati sulle vaccinazioni in Italia



## RINGRAZIAMENTI

*Vorrei dedicare queste ultime righe alle persone che hanno contribuito alla realizzazione di questa tesi.*

*Innanzitutto, voglio ringraziare il mio relatore Brazzale Alessandra Rosalba, che in questi mesi si è resa sempre disponibile e preziosa con il Suo costante aiuto, accompagnandomi passo dopo passo nella realizzazione dell'elaborato.*

*Grazie al Professor Ugo Moretti, responsabile del Centro di Farmacovigilanza del Veneto, che ha permesso la fantastica attività di stage sul quale ho incentrato la tesi, insegnandomi moltissime cose e seguendomi durante tutta la stesura.*

*Ringrazio anche il personale del Centro di Farmacovigilanza del Veneto, in particolare Fabio e Michele, che mi hanno fatto sentire subito il benvenuto e non hanno mai fatto mancare il loro aiuto in ogni situazione.*

*Un grazie di cuore alla mia famiglia, in particolare mio padre e mia madre, per il costante supporto durante tutto il mio percorso universitario.*