

Il ruolo del farmacista ospedaliero dall'allestimento del vaccino a mRNA Bnt162b2 (Comirnaty®/Pfizer-Biontech) alla relativa vaccinovigilanza

Andrea Ossato,¹ Carlotta Trabucchi,² Francesca Marchesini,² Teresa Zuppini,² Chiara Angelini,¹ Giuseppe Giovagnoni,² Michele Giannini,² Anna Francesca Spada,² Nicola Realdon,¹ Roberto Tessari²

1. Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova
2. Hospital pharmacy, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella

Gli autori hanno rilasciato dichiarazione di assenza di conflitto di interesse verso soggetti portatori di interessi in campo sanitario, conservata agli atti della segreteria del CURE.

Riassunto. Introduzione. La pandemia da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causata da una nuova sindrome respiratoria acuta grave indotta da Coronavirus 2, è stata riconosciuta per la prima volta a dicembre 2019, colpendo ad oggi più di 200 paesi in tutto il mondo. Il 21 Dicembre 2020 la Commissione Europea, in accordo con l'opinione positiva dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata nell'Unione Europea per il vaccino a mRNA Bnt162b2 (Comirnaty®/Pfizer-Biontech) anti-COVID-19. La gestione, la conservazione, l'allestimento e la somministrazione del vaccino Comirnaty® presenta numerosi punti critici, dettati soprattutto dalla nuova piattaforma con cui è stato sviluppato e dall'emergenza pandemica. Tali fattori, se non ben considerati possono compromettere la qualità, l'efficacia e la sicurezza del vaccino stesso. Il presente lavoro evidenzia il ruolo determinante del farmacista ospedaliero nella gestione tecnico-logistica del vaccino nell'attuale situazione pandemica, dall'allestimento alla farmacovigilanza. **Materiali e metodi.** Sono stati descritti i principali eventi avversi riscontrati in tutto il personale dipendente dell'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella (VR) sottoposto a vaccinazione nel periodo 01/01/2021-28/02/2021. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico, approvato dal Comitato Etico di riferimento dell'ospedale, attraverso la compilazione di un breve questionario di rilevazione di eventi avversi per due volte: dopo la somministrazione della prima e della seconda dose di vaccino. **Risultati.** Dall'analisi di 2030 soggetti inclusi nello studio osservazionale, è stato segnalato 1 solo evento avverso grave (pari allo 0,05% di incidenza). Il 99,95 % delle segnalazioni invece, sono riferite ad eventi avversi non gravi, principalmente: dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, cefalea dolori muscolari, dolori articolari, brividi ed eruzioni cutanee. Il numero di soggetti sintomatici è statisticamente maggiore dopo la seconda somministrazione di vaccino e gli eventi segnalati insorgono prevalentemente nei giorni immediatamente successivi alla vaccinazione, risolvendosi entro le 48 ore successive alla comparsa. **Conclusioni.** Nel contesto della emergenza sanitaria in atto, il presente lavoro dimostra come la supervisione professionale posta in atto dal farmacista, nell'attuale fase di immunizzazione di massa, garantisca il mantenimento della qualità, dell'efficacia e della sicurezza del vacci-

The role of hospital pharmacist from the preparation of Bnt162b2 mRNA vaccine (Comirnaty®/Pfizer-Biontech) to its surveillance

Summary. Background. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by a new severe acute respiratory syndrome induced by Coronavirus 2, was first recognized in December 2019, affecting more than 200 countries around the world to date. On 21 December 2020 the European Commission, according to the positive opinion of the European Medicines Agency (EMA), granted conditional marketing authorization in the European Union for the anti-COVID-19 mRNA vaccine Bnt162b2 (Comirnaty®/Pfizer-Biontech). The management, storage, preparation and administration of the Comirnaty® vaccine presents numerous critical points due by the new development platform and the pandemic emergency. These factors, if not well considered, can compromise the quality, efficacy and safety of the vaccine. The present study highlights the decisive role of the hospital pharmacist in the technical-logistical management of the vaccine in the current pandemic situation, from preparation to pharmacovigilance. **Materials and methods.** The detection of adverse reactions manifested by all employees of the IRCCS Sacro Cuore Don Calabria in Negrar di Valpolicella (VR) vaccinated between 01/01/2021-28/02/2021, are described. A prospective observational study, approved by the Ethics Committee of the hospital, was conducted through the compilation of a short questionnaire for the detection of adverse events after the administration of the first and second dose of vaccine. **Results.** From the pharmacovigilance analysis of 2030 subjects included in this observational study, only 1 serious adverse event was reported (equal to 0,05% incidence). Differently, the 99,95% of the reports refer to non-serious adverse events, mainly: pain at the injection site, fever, asthenia/fatigue, headache, muscle pain, joint pain, chills and skin rashes. The number of symptomatic subjects is statistically greater after the second vaccine administration and the reported events occur mainly immediately after vaccination, resolving within 48 hours after onset. **Conclusions.** In the context of the current health emergency, this work demonstrates how the professional supervision implemented by the pharmacist, in the current phase of mass immunization, guarantees the maintenance of the quality, efficacy and safety of the vaccine, respectively through the correct

no, rispettivamente attraverso l'utilizzo corretto di tecniche di asepsi, il rispetto della catena del freddo (fondamentale per il vaccino Pfizer-Biontech) e la vaccinovigilanza attiva.

Parole chiave: Vaccinovigilanza, COVID-19, Comirnaty®, Pandemia, Pfizer/Biontech.

Abbreviations

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

EMA: European Medicines Agency

ADRs: Adverse Drug Reactions

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

AEFI: Adverse Event Following Immunization

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

CMA: Conditional Marketing Authorization

Introduzione

La pandemia da Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), causata da una nuova sindrome respiratoria acuta grave indotta da coronavirus 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; SARS-CoV-2), è stata riconosciuta per la prima volta a dicembre 2019 quando un gruppo di pazienti con polmonite di origine ignota è stato riconosciuto a Wuhan, in Cina. L'infezione può presentarsi come asintomatica oppure può causare un ampio spettro di sintomi, che variano da lievi (infezione delle vie aeree superiori) ad estremamente gravi, tali da mettere in pericolo la vita del paziente stesso (sepsi).¹

A partire dal 1° luglio 2020, SARS-CoV-2 ha colpito più di 200 Paesi, con circa 122.536.880 casi identificati e 2.703.780 morti in tutto il mondo (dati aggiornati a marzo 2021).²

Alla data del 31 marzo 2021, a livello globale, i casi confermati da COVID-19 continuano ancora ad aumentare, anche a causa della riconosciuta presenza di tre principali varianti del virus (la variante inglese riconosciuta a settembre 2020, la variante sud-africana riscontrata ad inizio agosto 2020 e quella brasiliana identificata a dicembre 2020), che caratterizzano la terza "ondata" con poco meno di 3,3 milioni di nuovi casi e poco più di 60.000 nuovi decessi segnalati.²

Il 21 Dicembre 2020 la Commissione Europea, in seguito al parere positivo dell'EMA, ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (Conditional Marketing Authorization - CMA) nell'Unione Europea per il vaccino a RNA messaggero (mRNA) anti-COVID-19 (nucleoside-modificato) BNT162b2 (Comirnaty®; Pfizer/BioNTech) per l'immunizzazione attiva degli individui di età pari o superiore a 16 anni per prevenire il "COVID-19".³

use of asepsis techniques, respect for the cold chain (fundamental element especially for Pfizer vaccine) and post-vaccination surveillance through active vaccinovigilance.

Key words: Vaccinovigilance, COVID-19, Comirnaty®, pandemic, Pfizer/Biontech.

Tale vaccino, costituito da mRNA a singola elica con capping in 5', prodotto mediante trascrizione in vitro senza l'ausilio di cellule (cell-free) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2 (inserito in nanoparticelle lipidiche), è stato conseguentemente autorizzato dall'AIFA il 22/12/2020 e utilizzato a partire dal 27/12/2020.⁴

La CMA è utilizzata nella legislazione dell'UE per situazioni di emergenza in risposta a minacce alla salute pubblica. Questa autorizzazione richiede la dimostrazione di un rapporto beneficio-rischio positivo, consentendo di fornire ulteriori dati post-marketing a condizione che l'azienda fornisca questi dati come obblighi specifici entro tempi definiti. Gli obblighi specifici includono generalmente studi clinici ed eccezionalmente, nel contesto delle emergenze, studi per fornire ulteriori garanzie sulla qualità farmaceutica dei vaccini.

I vaccini, in quanto farmaci, rientrano nelle responsabilità del farmacista.

Nello specifico, la gestione del vaccino Comirnaty® presenta numerosi punti critici, principalmente:

- la nuova piattaforma con cui è stato sviluppato, che necessita di particolari attenzioni soprattutto nel rispetto della catena del freddo e nelle tempistiche e modalità di allestimento;
- la CMA, che richiede un monitoraggio attento e continuo;
- le tempistiche e le problematiche connesse all'emergenza pandemica;
- l'urgenza della campagna vaccinale.

Tali fattori concomitanti infatti se non ben considerati, possono compromettere la qualità, l'efficacia e la sicurezza del farmaco stesso.

Secondo la scheda tecnica, a partire da ogni fiala di vaccino Comirnaty® possono essere allestite 6 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione. Ogni dose contiene 30 microgrammi di vaccino a mRNA anti-COVID-19, inserito in nanoparticelle lipidiche.

I flaconcini chiusi devono essere conservati ad una temperatura compresa tra -60 °C e -90 °C.

Una volta scongelati, non possono essere ricongelati. Data questa peculiare modalità di conservazione, il coinvolgimento della farmacia ospedaliera diventa fondamentale per garantire il mantenimento della catena del freddo.

Le monodosi devono essere allestite manualmente, questo passaggio risulta particolarmente critico a causa del ridotto volume di farmaco che deve essere prelevato per ciascuna dose. Condurre questa operazione presso il laboratorio di galenica sterile della farmacia ospedaliera si rivela un valore aggiunto in quanto consente di dare garanzia di precisione, qualità, sterilità e tracciatura dei preparati.

La somministrazione del vaccino è un momento altrettanto critico, infatti, è raccomandato che i soggetti vaccinati sostino per circa 15 minuti nelle vicinanze dell'area vaccinale, dove è presente almeno un medico, per segnalare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse (vedi Box informativo).

Box informativo

L'evento avverso è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione; una reazione avversa, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco. Un effetto indesiderato è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

Indagare ogni evento che compare dopo una vaccinazione, serve a raccogliere quante più informazioni possibili e aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione.¹¹

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse o ADR vengono gestite in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che raccoglie e organizza le segnalazioni inviate da medici, da altri operatori sanitari e dagli stessi cittadini. I Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) e AIFA verificano quotidianamente le segnalazioni, richiedono eventuali informazioni aggiuntive e valutano il nesso di causalità, ciascuno per le proprie competenze. Dalla rete nazionale, le segnalazioni confluiscono poi in EudraVigilance, database europeo gestito dall'EMA, e all'Uppsala Monitoring Center dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nello specifico, per una ADR avvenuta subito dopo un vaccino si parla di Adverse Event Following Immunization (AEFI), indicando un qualsiasi episodio di natura medica che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino (relazione temporale) ma non necessariamente causato dalla vaccinazione (relazione causale). Questo permette non solo di valutare eventuali cambiamenti nel profilo di sicurezza del vaccino ma anche di confermare quanto osservato negli studi precedenti all'autorizzazione.^{5,6}

Le reazioni locali comuni ai vaccini includono dolore, gonfiore ed eritema nel sito di iniezione. Possono anche verificarsi reazioni sistemiche, tra cui febbre, irritabilità, sonnolenza ed eruzione cutanea e nei casi più gravi reazioni di tipo anafilattico causate da componenti del vaccino (adiuvanti, stabilizzanti o conservanti). In generale, il verificarsi di reazioni di ipersensibilità dipende dalla suscettibilità, che rende l'individuo predisposto al suo verificarsi. Così, la somministrazione di alcuni vaccini è controindicata in pazienti con una sto-

ria di reazione anafilattica al latte, uova, o qualsiasi altro componente che è presente in una particolare formulazione. Altri eventi avversi sono considerati idiosincratichi, cioè dipendenti da fattori individuali.^{7,8}

Tali effetti vengono prontamente segnalati attraverso il network della farmacovigilanza (FV, il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuo, il maggior numero di informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci attraverso: segnalazioni di sospette reazioni avverse, effetti indesiderati, studi clinici e la letteratura scientifica),^{9,10} permettendo così l'adozione delle misure opportune e assicurando per i farmaci disponibili sul mercato, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

Dagli studi di pre-autorizzazione il vaccino Comirnaty®/Pfizer (primo vaccino approvato), ha dimostrato un'efficacia del 95% (95% IC 90,3-97,6)⁵ e le reazioni avverse/effetti indesiderati più comunemente riportati, così come si evince anche dalla relativa scheda tecnica, includono: dolore al sito di iniezione, affaticamento, mal di testa, mialgia, brividi, artralgia e piressia. Attualmente, l'unico rischio importante identificato è stata l'anafilassi.^{3,11,12} Questa reazione peraltro sembra sia generalmente dovuta ad adiuvanti, eccipienti/componenti del vaccino (come conservanti e antibiotici), proteine presenti a causa del processo di produzione (es. cellule embrionali), piuttosto che al principio attivo stesso.¹²

La tecnologia a RNA messaggero (mRNA) impiegata nel vaccino Comirnaty®, nonostante ne sia stata studiata l'efficacia e la sicurezza e sia stata autorizzata dagli enti preposti (EMA, AIFA) in seguito ai previsti studi clinici di fase II e III, potrebbe presentare degli effetti non noti a breve e lungo termine, soprattutto nel post-marketing.

In considerazione delle criticità descritte e a seguito dell'invito degli enti regolatori EMA ed AIFA a prestare particolare attenzione nella fase di post-approvazione e quindi di somministrazione del vaccino, il presente lavoro, vuole evidenziare il ruolo determinante del farmacista ospedaliero nella gestione tecnico-logistica del vaccino a mRNA Bnt162b2 (Comirnaty®/Pfizer-Biontech) nell'attuale situazione pandemica, dall'allestimento alla farmacovigilanza. Pertanto, si è ritenuto opportuno descrivere non solo la rilevazione degli eventi avversi rilevati nello studio di farmacovigilanza, ma anche il processo di allestimento centralizzato posto in essere per garantire un'efficiente ed efficace campagna vaccinale.

Materiali e metodi

La gestione del vaccino Comirnaty® è avvenuta secondo le indicazioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).³ L'allestimento è avvenuto presso la farmacia ospedaliera, attenendosi a quanto riportato nella "Istruzione Operativa per l'allestimento del vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2" Rev.02 del 08/01/2021, diffusa dalle società scientifiche SIFO-SIFAP.¹³

Nello specifico, il vaccino Comirnaty® è sempre stato stoccato presso la farmacia ospedaliera, in un freezer a - 80°C chiuso a chiave. Inoltre, a tutela di eventuali problemi, presso l'ospedale, sono stati individuati anche altri freezer - 80°C come refrigeratori di backup.

Il sistema di controllo della temperatura prevedeva un monitoraggio in continuo nel corso delle 24 ore mediante un sistema di sonde "spylog" che, in caso di variazione della temperatura, generava un allarme sia presso la portineria dell'ospedale che presso la farmacia.

La sequenza per la preparazione delle singole dosi prevedeva il prelievo del farmaco dal freezer mezz'ora prima dell'allestimento, la collocazione sotto cappa a flusso laminare verticale dove, dopo essere stato capovolto delicatamente 10 volte, sia prima che dopo la diluizione con 1,8 ml di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%; come previsto da RCP),^{3,13} venivano allestite 6 dosi a partire da ogni fiala, ciascuna delle quali avrebbe dovuto presentarsi come una soluzione biancastra senza particolato visibile.

Le dosi preparate, avevano una scadenza di 6 ore dalla diluizione e dovevano essere somministrate entro tale periodo di tempo. Per questo motivo, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione, e per la sicurezza dei soggetti sottoposti alla vaccinazione, è stata predisposta una scheda di tracciatura del farmaco (riferita ad un massimo di 10 fiale, pari a 60 dosi). Le fiale venivano scongelate a *tranche* di 10, ogni 30 minuti, per evita-

re di sprecare eventuali dosi allestite per pazienti che poi non si fossero presentati alla vaccinazione. Ogni monodose veniva etichettata secondo le Norme di Buona Preparazione, con indicazione dell'orario di allestimento e di fine validità (Figura 1).

FIGURA 1.

Esempio di etichetta applicata su ogni dose di vaccino



Alla fine dell'allestimento dopo aver verificato *in itinere* la correttezza delle operazioni effettuate, un farmacista procedeva al trasporto all'area dell'ospedale adibita alla vaccinazione. Qui le dosi venivano consegnate al coordinatore infermieristico, facendogli firmare la scheda di tracciatura per avvenuta consegna (Figura 2). Il farmacista, inoltre, si assicurava di comunicare il lotto di farmaco preparato agli addetti alla somministrazione.


Contestualmente alla stesura della procedura per l'allestimento centralizzato del vaccino Comirnaty®, vista la relativa autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (che prevede la necessità di dimostrare costantemente il rapporto beneficio-rischio positivo), al fine di ottemperare alla normativa sulla farmaco-vaccinazione e considerato l'interesse per la rilevazione di sospette AEFI vista la novità della piattaforma utilizzata per lo sviluppo di tale vaccino, i farmacisti, di concerto con la Direzione, hanno condotto uno studio osservazionale di farmacovigilanza.

Il protocollo di studio approvato dal Comitato Etico di riferimento dell'ospedale, prevedeva l'arruolamento di 2148 soggetti di età superiore a 18 anni, maschi e femmine, dipendenti dell'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella (VR), vaccinati per COVID-19 nel periodo 01/01/2021 - 28/02/2021.

Condizione *sine qua non* per l'arruolamento era la presa visione dell'informativa dello studio e la sottoscrizione del consenso alla partecipazione e alla raccolta dei propri dati personali, in accordo alla normativa vigente in materia di studi osservazionali e di tutela della privacy. I vaccinati hanno quindi compilato un breve questionario di rilevazione di eventi avversi per due volte: dopo la somministrazione della prima e della seconda dose di vaccino (Figura 3, 4).

FIGURA 2.

Esempio di scheda di tracciatura utilizzata ad ogni consegna del vaccino al coordinatore infermieristico



*Scheda tracciatura vaccino COMIRNATY - Pfizer BioNTech

Tracciatura vaccino Comirnaty

Data: _____

COMIRNATY lotto: _____ scadenza: _____

Opzione 1: farmaco conservato in freezer -80°C

| ORARIO USCITA FARMACO DA FREEZER -80°C | FIRMA | ORARIO INIZIO ALLESTIMENTO SOTTO CAPPA | FIRMA | ORARIO FINE ALLESTIMENTO SOTTO CAPPA | FIRMA | ORARIO CONSEGNA AL REPARTO | FIRMA CONSEGNA IN REPARTO DA PARTE DELLA FARMACIA | FIRMA DI CHI RITIRA |
|--|-------|--|-------|--------------------------------------|-------|----------------------------|---|---------------------|
| | | | | | | | | |

Opzione 2: farmaco conservato in frigorifero 2-8°C (già scongelato)

| ORARIO USCITA FARMACO DA FRIGO 2-8°C | FIRMA | ORARIO INIZIO ALLESTIMENTO SOTTO CAPPA | FIRMA | ORARIO FINE ALLESTIMENTO SOTTO CAPPA | FIRMA | ORARIO CONSEGNA AL REPARTO | FIRMA CONSEGNA IN REPARTO DA PARTE DELLA FARMACIA | FIRMA DI CHI RITIRA |
|--------------------------------------|-------|--|-------|--------------------------------------|-------|----------------------------|---|---------------------|
| | | | | | | | | |


Numero monodosi rilasciate: _____

Utilizzare entro le ore: _____

Note stabilità
 Flaconcino chiuso, una volta estratto dal congelatore: può essere conservato prima dell'uso fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 25 °C.
 Medicinale diluito: Stabile per 6 ore tra 2 e 25 °C.
 Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

FIGURA 3.

Questionario relativo alla prima dose di vaccino



IRCCS
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Sacro Cuore - Don Calabria
Ospedale Classificato e Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto

IN RIFERIMENTO ALLA PRIMA DOSE DI VACCINO RICEVUTA

- Iniziali del Nome e del Cognome

- Reparto

- Sei mai risultato positivo per Covid-19?
 Sì No
- Data primo tampone (rapido o molecolare) positivo:

- Data negativizzazione del tampone:

- Sei stato ospedalizzato per l'infezione da Covid-19?
 Sì No
- Sei stato vaccinato per Covid 19 con vaccino Comirnaty, BioNTech/Pfizer?
 Sì No
- Hai avuto, dopo la vaccinazione, una reazione di questo tipo? Seleziona tutte le voci applicabili.
 nessuna;
 dolore nel sito di iniezione;
 stanchezza;
 mal di testa;
 dolore muscolare;
 dolore articolare;
 brividi;
 eruzioni cutanee
 febbre
 tachicardia
 Dopo quanto tempo? _____
 Per quanto tempo? _____
 Se hai avuto febbre, dopo quanto tempo? _____
 con che valore? _____
 per quanto tempo? _____
 Altro (indica qualsiasi altro sintomo):


- Hai assunto farmaci per contrastare i sintomi? Se sì quali?

Data _____ **Firma** _____

Via Don A. Sempredari, 5 - 37024 Negar di Valpolicella (VI)
Tel. 045.601.32.32 - Fax 045.601.32.70 - E-mail farmacia@hospitalsacro.it

FIGURA 4.

Questionario relativo alla seconda dose di vaccino



IRCCS
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Sacro Cuore - Don Calabria
Ospedale Classificato e Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto

IN RIFERIMENTO ALLA SECONDA DOSE DI VACCINO RICEVUTA

- Iniziali del Nome e del Cognome

- Reparto

- Sei mai risultato positivo per Covid-19?
 Sì No
- Data primo tampone (rapido o molecolare) positivo:

- Data negativizzazione del tampone:

- Sei stato ospedalizzato per l'infezione da Covid-19?
 Sì No
- Sei stato vaccinato per Covid 19 con vaccino Comirnaty, BioNTech/Pfizer?
 Sì No
- Hai avuto, dopo la vaccinazione, una reazione di questo tipo? Seleziona tutte le voci applicabili.
 nessuna;
 dolore nel sito di iniezione;
 stanchezza;
 mal di testa;
 dolore muscolare;
 dolore articolare;
 brividi;
 eruzioni cutanee
 febbre
 tachicardia
 Dopo quanto tempo? _____
 Per quanto tempo? _____
 Se hai avuto febbre, dopo quanto tempo? _____
 con che valore? _____
 per quanto tempo? _____
 Altro (indica qualsiasi altro sintomo):

- Hai assunto farmaci per contrastare i sintomi? Se sì quali?

Data _____ **Firma** _____

Via Don A. Sempredari, 5 - 37024 Negar di Valpolicella (VI)
Tel. 045.601.32.32 - Fax 045.601.32.70 - E-mail farmacia@hospitalsacro.it

I soggetti avevano avuto indicazione di restituire i questionari compilati alla farmacia entro il 15 marzo 2021. Nel caso in cui, invece, si fossero manifestati eventi post-somministrazione entro 24/72 h i soggetti avrebbero dovuto contattare immediatamente i responsabili locali di farmacovigilanza e restituire subito il questionario compilato.

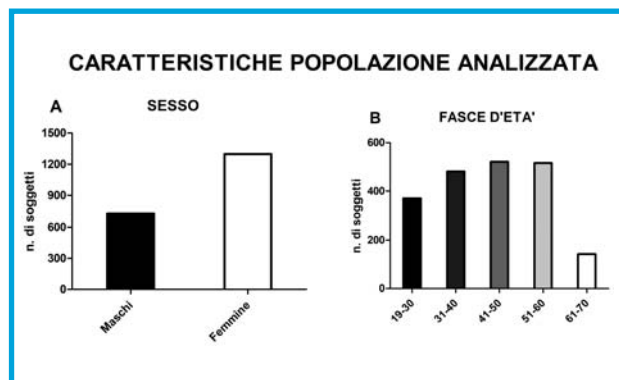
I dati relativi ai questionari sono stati raccolti, in forma anonima, informatizzati nel database dello studio ed analizzati presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera. Gli eventi avversi riscontrati sono stati parallelamente inseriti nel portale informatizzato ministeriale (Vigifarmaco) e successivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, in ottemperanza alla normativa vigente.¹⁴

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata applicata all'analisi dei dati relativi allo studio di farmacovigilanza.

Nello specifico, i dati relativi alle caratteristiche della popolazione analizzata (sesso ed età, suddivisa in 5 fasce: 19-30; 31-40; 41-50; 51-60; 61-70), sono stati espressi come numero di pazienti maschi e femmine, nonché come numero di pazienti appartenenti a ciascuna fascia d'età descritta, e rappresentati come istogrammi (rispettivamente Figura 5 A e B).

FIGURA 5. Caratteristiche della popolazione oggetto dello studio osservazionale divise per genere (maschile, femminile; pannello A) e fascia d'età (19-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70; pannello B)



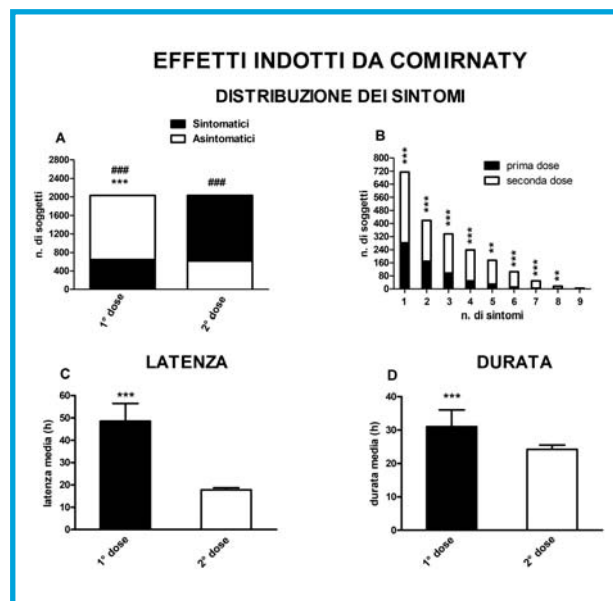
I dati relativi al numero di soggetti sintomatici e asintomatici (Figura 6, A), nonché relativi al numero di pazienti che hanno manifestato da 1 a 8 sintomi contestualmente in seguito alle due somministrazioni (Figura 6, B), sono stati espressi come valore assoluto e rappresentati come istogrammi.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante Chi-squared test ed effettuata attraverso MedCalc Software.

La latenza (espressa come ore dalla somministrazione all'esordio dei sintomi) e la durata (espressa in ore) dei sintomi che si sono manifestati in seguito alle due dosi (rispettivamente Figura 6, C e D), sono state espresse come media \pm deviazione standard e rappresentate come istogrammi. L'analisi statistica è stata eseguita mediante t-di Student ed effettuata attraverso il programma GraphPad Prism.

Sono state considerate significative tutte le variazioni con $p^{**} < 0,01$, $p^{***} < 0,001$ diverso dall'effetto rilevato in seguito alla seconda dose di vaccino, $p^{###} < 0,001$ diverso dal numero di soggetti asintomatici dopo la medesima somministrazione.

FIGURA 6. Confronto della distribuzione dei sintomi rilevati nei soggetti dopo la prima e la seconda dose (pannello A e B). Caratteristiche dei sintomi rilevati in termini di latenza e durata distinti tra prima e seconda somministrazione di vaccino (rispettivamente pannello C ed E)



$p^{**} < 0,01$, $p^{***} < 0,001$ diverso dall'effetto rilevato in seguito alla seconda dose di vaccino, $p^{###} < 0,001$ diverso dal numero di soggetti asintomatici dopo la medesima somministrazione

Risultati

Nel periodo considerato (01/01/2021 - 28/02/2021) sono stati allestiti presso la farmacia ospedaliera e successivamente somministrati 4.818 vaccini. Contestualmente a questa attività, è stato condotto lo studio osservazionale e sono stati somministrati 4296 questionari (relativi a 2148 soggetti; vedi materiali e metodi), 4060 dei quali (94,50% del totale) sono correttamente pervenuti in far-

macia ospedaliera e sono stati successivamente analizzati. La popolazione analizzata è stata di 2030 soggetti, di cui 731 maschi (36,01%) e 1299 femmine (63,99%) ed è stata suddivisa in: 370 soggetti tra i 19 e i 30 anni (pari al 18,23% del totale), 481 soggetti tra i 31 e i 40 anni (pari al 23,69% del totale), 521 soggetti tra i 41 e i 50 anni (pari al 25,67% del totale), 516 soggetti tra i 51 e i 60 anni (pari al 25,42% del totale) e 142 soggetti tra i 61 e i 70 anni (pari al 7,00% del totale; vedi Figura 5, A-B).

In tutta la popolazione analizzata, è stato segnalato 1 solo evento avverso grave (pari allo 0,05% del totale) relativo ad un soggetto di sesso femminile di 38 anni, ospedalizzato dopo circa 1 ora dalla seconda dose di vaccino per la comparsa di sintomi simil-anafilassi quali rush cutaneo ed edema alla glottide. L'esito della reazione avversa è avvenuto dopo circa 24 ore con risoluzione completa.

Il 99,95% delle reazioni segnalate è riferito ad eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, cefalea dolori muscolari, dolori articolari, brividi ed eruzioni cutanee. Sono state osservate anche parestesie, vertigini, nausea e dolori addominali, anche se in percentuali trascurabili.

Come atteso, il numero di soggetti sintomatici è stato maggiore e statisticamente significativo dopo la seconda somministrazione di vaccino ($p < 0,001$ e $T^2 = 453,89$), mentre gli asintomatici erano più numerosi dopo la prima dose di vaccino rispetto alla seconda dose (rispettivamente 1387 soggetti (68,33 % del totale) e 615 soggetti (30,30 % del totale; vedi Figura 6, pannello A; $p < 0,001$ e $T^2 = 585,79$).

Come si evince dalla Figura 6 pannello B, il numero di soggetti che ha manifestato da uno a 8 sintomi contemporaneamente è risultato maggiore e statisticamente significativo dopo la seconda dose di vaccino rispetto alla prima ($p < 0,001$).

Gli eventi segnalati sono insorti prevalentemente nei giorni immediatamente successivi alla vaccinazione. Nello specifico, il periodo di latenza tra la somministrazione e l'esordio dei sintomi è stato maggiore e statisticamente significativo in seguito alla prima dose rispetto alla seconda ($48,59 \pm 7,88$ ore dopo la prima dose e $17,78 \pm 0,93$ ore dopo la seconda dose ($F = 71,79$, $p < 0,001$; vedi Figura 6, pannello C). I sintomi si sono manifestati con durata simile, senza differenze statisticamente significative, tra le due dosi (rispettivamente $31,03 \pm 5,03$ ore e $24,23 \pm 1,26$ ore ($F = 15,94$, $p < 0,001$; vedi Figura 6, pannello D).

Discussione

I vaccini contro COVID-19 (e le sue varianti emergenti) rappresentano un intervento globale essenziale per controllare l'attuale situazione pandemica.

L'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria è stato coinvolto nella vaccinazione di tutto il personale sanitario (circa 2300 persone) con tempi ristrettissimi. È nata, quindi, la necessità di mettere a punto una procedura di gestione del personale, dell'allestimento del farmaco e di rilevazione di eventuali reazioni avverse.

Il team di farmacisti ospedalieri ha *in primis* posto in essere un allestimento centralizzato delle dosi di vaccino implementando, conseguentemente, un percorso di gestione puntuale e preciso del vaccino stesso.

La centralizzazione dell'allestimento del vaccino nel reparto di galenica della farmacia ospedaliera, è stata decisa anche per velocizzare e rendere più efficienti ed efficaci le procedure di vaccinazione locali ed ottemperare così all'obbiettivo di raggiungere il maggior numero di vaccinati nel minor tempo possibile, dando la precedenza a pazienti anziani, fragili e immunocompromessi.

Inoltre, la gestione centralizzata permette di rispondere correttamente alla necessità di fornire garanzie quali: il rispetto della catena del freddo, le condizioni asettiche durante l'allestimento delle monodosi, la tracciatura del farmaco dallo scongelamento fino alla somministrazione, l'obbligo di evitare lo spreco delle dosi e, infine, quello di rendere inutilizzabili le fiale impiegate.¹³

I vaccini contro COVID-19, per la velocità con cui sono stati autorizzati e l'impellente necessità richiedono una sorveglianza aggiuntiva, per poter identificare potenziali fattori di rischio, soprattutto per i soggetti predisposti alle rare reazioni allergiche ai vaccini. Questo risulta particolarmente importante anche per rassicurare la comunità sulla loro sicurezza, nell'attuale clima di esitazione vaccinale.

Inoltre, se da un lato già la prima dose di vaccino Comirnaty® potrebbe indurre una sensibilizzazione IgE-mediata e quindi aumentare il rischio di anafilassi ad una successiva dose di richiamo, è anche stato riportato che proprio la seconda dose provoca un tasso più elevato di AEFI.^{5,6,12}

Sotto tale profilo, i risultati ottenuti dalla presente analisi presentano un andamento del tutto confrontabile a quanto già riportato in letteratura,^{15,16} evidenziando che la seconda dose di vaccino ha indotto un tasso di AEFI statisticamente maggiore rispetto a quanto riportato dopo la prima dose (rispettivamente 69,70% e 31,67%; vedi Figura 6 pannello A), ed anche che il numero di soggetti che ha riportato da 1 a 8 sintomi dopo la seconda dose è stato statisticamente maggiore rispetto alla prima dose (vedi Figura 6 pannello B).

Un effetto particolarmente rilevante si è osservato per quanto riguarda la latenza e la durata media degli AEFI. Infatti, gli eventi avversi manifestati dopo la prima dose sono insorti in media dopo 48,59 ore e hanno avuto una durata media di 31,03 ore, mentre quelli manifestati in seguito alla seconda dose sono insorti in media dopo 17,78 ore e sono durati 24,23 ore (vedi

Figura 6 pannello C e D). Tali effetti sono risultati, pertanto, statisticamente maggiori in seguito alla prima dose rispetto al richiamo, evidenziando l'effetto "priming" della prima dose, ossia l'attivazione della risposta immunitaria protettiva conseguente alla vaccinazione.¹²

L'anafilassi come AEFI è rara, poiché si verifica con una incidenza inferiore ad 1 per milione di dosi per la maggior parte dei vaccini. Per quanto riguarda il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 BNT162b2, l'incidenza di AEFI sembra si avvicini a 1: 125.000 dosi.¹²

Tali rare reazioni, sebbene non ancora dimostrato, potrebbero essere potenzialmente indotte da agenti ausiliari presenti nella formulazione. Il vaccino Pfizer-BioNTech contiene l'mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche contenenti colesterolo e polietilenglicole (peso molecolare 2000 Dalton), in grado di impedire la degradazione enzimatica e aumentarne la biodisponibilità.

Nonostante la scarsa incidenza di allergie al PEG, la maggior parte delle reazioni riportate in letteratura è ascrivibile a PEG ad alto peso molecolare, con una eziologia non chiara nonostante siano stati rilevati anticorpi IgE in alcuni pazienti con anamnesi di anafilassi da PEG.¹²

Il presente studio, sebbene condotto su un campione di popolazione limitato (2030 soggetti totali), ha riportato un solo caso di AEFI grave con un tasso di incidenza pari allo 0,05%, con una sintomatologia potenzialmente riconducibile ad una anafilassi la cui eziologia rimane comunque tuttora incognita.

Infine, le reazioni avverse più frequenti riscontrate nel presente studio, erano in linea con quanto riportato nell'RCP e negli studi di fase III ed erano caratterizzate da: dolore in sede di iniezione,³⁻⁶ stanchezza, cefalea, mialgia e brividi, artralgia, piressia e tumefazione in sede di iniezione. Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Conclusioni

La vaccinazione di massa contro il virus Sars-CoV-2 è una delle sfide più grandi dal dopoguerra a oggi. La necessità di vaccinare più persone possibili si sta scontrando con difficoltà oggettive di cui bisogna tenere conto. Questi nuovi vaccini hanno spesso modalità di conservazione particolare (-80°C) e, una volta allestiti, hanno una stabilità limitata a poche ore. Lo stesso allestimento prevede delicate fasi di ricostituzione del farmaco e il rispetto delle procedure asettiche.

Il farmacista ospedaliero è il professionista che può garantire che tutte queste fasi critiche, propedeutiche alla vaccinazione, siano eseguite correttamente. Nell'esperienza dell'IRCCS Sacro Cuore – Don Calabria

la gestione totale del vaccino ha portato vantaggi per tutta la campagna vaccinale intra-ospedaliera. L'attenta gestione delle fiale di vaccino Comirnaty®, con procedure di scongelamento programmato, ha permesso il mantenimento costante della catena del freddo e l'ottimizzazione delle dosi che sono state somministrate senza sprechi. L'allestimento delle dosi sotto cappa a flusso laminare, da parte di tecnici di laboratorio e farmacisti, e il confezionamento in singola busta sterile etichettata, ha garantito la massima precisione dei dosaggi (anche quando non erano presenti i dispositivi adeguati a causa delle carenze nazionali), l'assenza di contaminazioni microbiologiche e la tracciatura di tutto il percorso.

Oltre alla gestione pratica del vaccino, i farmacisti hanno svolto in prima persona un imponente monitoraggio degli eventi avversi che, altrimenti, non sarebbe stato sostenibile dai clinici in fase di vaccinazione. Questo tipo di approccio ha permesso di gestire correttamente i pazienti con ADR e di conoscere velocemente il profilo di sicurezza del vaccino nella *real practice*.

Quanto descritto è stato interamente condotto e seguito dai farmacisti ospedalieri, in aggiunta al carico di lavoro routinario della farmacia, con l'obiettivo di poter sottoporre i dipendenti alla vaccinazione in fasce orarie che non impattassero sull'attività lavorativa.

Nel contesto della emergenza sanitaria in atto, il presente lavoro dimostra come la supervisione professionale posta in atto dal farmacista, garantisca il mantenimento della qualità, dell'efficacia e della sicurezza del vaccino, attraverso l'utilizzo corretto di tecniche di asepsi, il rispetto della catena del freddo (elemento fondamentale soprattutto per quanto riguarda il vaccino Pfizer) e la sorveglianza post vaccinale attraverso una vaccinovigilanza attiva.

Bibliografia

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama* 2020 Aug 25;324(8):782-93. PubMed PMID: 32648899. Epub 2020/07/11. eng.
2. World Health Organization 2021 - "Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 March 2021. Data as received by WHO from national authorities, as of 10am CEST 21 March 2021" disponibile al sito <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-march-2021> (consultato il 31 marzo 2021).
3. European Medicines Agency 2021 - "INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified)" disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_it.pdf (consultato il 31 marzo 2021).

4. Agenzia Italiana del Farmaco 2020 - "Classificazione di Medicinali per uso umano ai sensi dell'Art. 12 Comma 5 del Decreto-Legge 13 Settembre 2012 N. 158 convertito con modificazioni nella Legge 8 Novembre 2012 N. 189" disponibile al sito: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1281388/DETERMINA_154-2020_COMINRATY.pdf/aa30d61d-32d3-3c56-5c59-27f0b7f004c4 (consultato il 31 marzo 2021).
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine* 2020 Dec 31;383(27):2603-15. PubMed PMID: 33301246. Pubmed Central PMCID: PMC7745181. Epub 2020/12/11.eng.
6. Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *American family physician* 2017 Jun 15;95(12):786-94. PubMed PMID: 28671426. Epub 2017/07/04.eng.
7. Aps L, Piantola MAF, Pereira SA, Castro JT, Santos FAO, Ferreira LCS. Adverse events of vaccines and the consequences of non-vaccination: a critical review. *Revista de saude publica* 2018;52:40. PubMed PMID: 29668817. Pubmed Central PMCID: PMC5933943. Epub 2018/04/19. poreng.
8. Cavaleri M, Enzmann H, Straus S, Cooke E. The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet (London, England)* 2021 Jan 30;397(10272):355-7. PubMed PMID: 33453149. Pubmed Central PMCID: PMC7833511. Epub 2021/01/17.eng.
9. European Medicines Agency, 2017 - "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module V-Risk management systems (Rev 2)" disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (consultato il 31 marzo 2021).
10. World Health Organization, Geneva 2004 - "WHO: Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines" disponibile all'indirizzo: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68782/WHO_EDM_2004.8.pdf;sequence=1 (consultato il 31 marzo 2021).
11. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)* 2000 Oct 7;356(9237):1255-9. PubMed PMID: 11072960. Epub 2000/11/10. eng.
12. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *The World Allergy Organization journal.* 2021 Feb;14(2):100517. PubMed PMID: 33558825. Pubmed Central PMCID: PMC7857113. Epub 2021/02/10. eng.
13. [https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/Area_galenica/Istruzione Operativa_vaccinoPfizer_08.01.2021_rev02_ULTIMA.pdf](https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/Area_galenica/Istruzione_Operativa_vaccinoPfizer_08.01.2021_rev02_ULTIMA.pdf) - (ultima consultazione 12/04/2021).
14. Agenzia Italiana del Farmaco, 2018 - "Procedura operativa AIFA per i Responsabili Locali di Farmacovigilanza: gestione delle segnalazioni nella rete nazionale di farmacovigilanza - Aggiornamento ottobre 2018" disponibile al sito: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Procedura_Operativa_RLFV_ottobre-2018.pdf/dc65d38c-7a5b-8de0-dec0-6493c69bb2cf (consultato il 31 marzo 2021).
15. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine* 2021 Feb 4;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30.
16. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3).

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Ossato

Department of Pharmaceutical and

Pharmacological Sciences,

University of Padova

Via Francesco Marzolo, 5

35131 Padova

E-mail: andrea.ossato@studenti.unipd.it