



BULETIN DE FARMACOVIGILENȚĂ

Buletinul de
Farmacovigilență

apare trimestrial și constituie un material informativ și educațional în domeniul farmacovigilenței. Prin acesta dorim să venim în sprijinul profesioniștilor din domeniul sănătății, având ca scop final utilizarea rațională a medicamentelor în interesul sănătății pacienților. Buletinul de Farmacovigilență poate fi accesat on-line la www.cim.umfcluj.ro

Cuprins

Siguranța vaccinului Comirnaty® (Pfizer-BioNTech)	2
Siguranța vaccinului COVID-19 Moderna	6
Siguranța vaccinului Vaxzevria® (AstraZeneca)	10

Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului

are ca obiectiv principal „promovarea utilizării raționale a medicamentelor prin furnizarea informației despre medicament, informație științifică, obiectivă, actualizată, procesată și evaluată corect”.

Acest obiectiv este realizat prin:

- Publicarea și diseminarea de informații din domeniul medicamentului în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau a consumatorilor;
- Elaborarea de răspunsuri la întrebările legate de medicamente, adresate de către profesioniștii din domeniul sănătății, folosind o bază de date și o sursă de referință de înaltă calitate;
- Inițierea și desfășurarea de programe educaționale și de cercetare în domeniul farmacovigilenței.

Siguranța vaccinului Comirnaty® (Pfizer-BioNTech)

Șef de lucrări dr. Sinziana
Gheorghe-Cetean,
CS III Dr. Camelia Bucșa
UMF Cluj-Napoca

Pandemia de COVID-19 reprezintă o provocare majoră a lumii moderne, având un impact important asupra multor domenii, cum ar fi: sănătate, educație, economie, agricultură, etc. Nevoia de a reveni la o viață “normală” așa cum o știam de dinainte de pandemie, a dus la startul unei curse contra cronometru a companiilor farmaceutice și a cercetătorilor pentru dezvoltarea unui vaccin pentru prevenirea COVID-19. Primul vaccin care a primit autorizație condiționată de punere pe piață de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și care se află acum sub monitorizare suplimentară, este Comirnaty®. Acest vaccin de tip ARNm (cu nucleozide modificate, înglobat în nanoparticule lipidice) produs de către Pfizer și BioNTech este destinat a fi utilizat pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta de 16 ani și peste. Din punct de vedere al mecanismului de acțiune, exprimarea tranzitorie a antigenului S (spike) a SARS-CoV-2 apare ca urmare a eliberării ARN-ului nereplicant în celulele gazdă. Vaccinul determină atât răspuns al anticorpilor neutralizanți, cât și răspuns imunitar celular față de antigenul S, care poate contribui la protecția împotriva bolii COVID-19¹.

Autorizația condiționată de punere pe piață a vaccinului Comirnaty® a fost eliberată pe baza rezultatelor unui studiu clinic randomizat, placebo controlat, în regim orb pentru observator, desfășurat la nivel global, care a evaluat siguranța, imunogenicitatea și eficacitatea administrării a două doze de 30 micrograme de BNT162b2 pentru prevenirea COVID-19. Au fost definite trei grupe de vârstă: 12-15 ani, 16-55 ani și peste 55 ani. Faza 2/3 a studiului a inclus participanți cu vârsta de 16 ani sau peste, sănătoși sau cu boli cronice stabile (inclusiv, dar fără a se limita la infecții cu virusul imunodeficienței umane, virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C). Criteriile cheie de excludere au fost istoricul medical de infecție cu SARS-CoV-2, tratament imunosupresor sau diagnostic de afecțiuni imunodeprimante. Participanții la studiu au fost repartizați aleatoriu în raport de 1:1 pentru a primi intramuscular (în mușchii deltoid) la o distanță de 21 de zile câte 30 micrograme de BNT162b2 sau placebo. Evenimentele adverse au fost raportate prin intermediul unui jurnal electronic. Au fost urmărite atât evenimentele adverse solicitate (predefinite), cât și cele nesolicitate².

Reacțiile adverse identificate în studiile clinice sunt: durere, tumefiere, prurit și eritem la nivelul locului de administrare a injecției, limfadenopatie, anafilaxie, hipersensibilitate, insomnie, cefalee, paralizie facială periferică acută, greață, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, fatigabilitate, frisoane, febră, stare generală alterată¹.

În data de 25 februarie 2021, după evaluarea noilor date de siguranță privind utilizarea vaccinului Comirnaty®, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) din cadrul EMA a concluzionat că balanța beneficiu-risc rămâne neschimbată. S-au analizat date privind:

- voma și diareea: vor fi incluse în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) ca noi efecte adverse identificate ale Comirnaty®.

- reacțiile alergice severe (anafilaxie): au fost evaluate rapoarte de caz privind suspiciunea de anafilaxie apărută ca urmare a administrării vaccinului. Nu s-au modificat recomandările de utilizare ale acestui vaccin.
- efectele adverse suspectate, cu evoluție fatală: PRAC a evaluat rapoartele de caz despre reacțiile adverse suspectate, cu evoluție fatală după vaccinarea cu Comirnaty®. În majoritatea cazurilor, progresia bolilor pre-existente (multiple) a părut să fie o explicație plauzibilă a decesului. La unele persoane, îngrijirea paliativă a fost inițiată înainte de vaccinare. Evaluarea datelor disponibile nu a evidențiat nici o problemă de siguranță³.

Conform planului de management al riscului al Comirnaty®, au fost identificate riscuri importante, riscuri importante potențiale și informații lipsă⁴.

Riscuri importante identificate:

- Anafilaxia. Au fost raportate cazuri de reacții anafilactice. Factorii de risc identificați au fost alergiile cunoscute la vaccin sau excipienții acestuia. Măsurile de minimizare a riscurilor sunt redate în RCP: se recomandă monitorizarea atentă a pacientului timp de cel puțin 15 minute după vaccinare; nu trebuie administrată cea de-a doua doză de vaccin persoanelor care au prezentat anafilaxie după administrarea primei doze.

Riscuri importante potențiale:

- Boli potențate de administrarea vaccinului (vaccine associated enhanced disease - VAED) inclusiv boli respiratorii (vaccine associated enhanced respiratory disease -VAERD). VAED reprezintă infecții cu prezentare clinică modificată care apar la indivizii expuși la un patogen "wild-type" după ce au fost vaccinați în prealabil împotriva respectivului patogen (rujeola atipică care poate să apară după vaccinarea antirujeolă la indivizii expuși ulterior). VAED nu a fost identificat până acum în studii la om sau în alte studii pe model animal cu acest vaccin sau alte vaccinuri pentru COVID-19. Cu toate acestea, în studii pe model animal și pe linii celulare de origine animală, infectate cu SARS-CoV-1 și MERS-CoV au fost observate tulburări ale răspunsului imun sau celular, elocvente pentru VAED. De aceea, VAED este considerat un risc potențial. Se presupune că riscul potențial al VAED poate fi crescut la persoanele care produc un răspuns slab de anticorpi sau la persoanele cu imunitate scăzută în timp. Nu sunt prevăzute măsuri de minimizare a riscului.

Informații lipsă:

- Utilizarea în sarcină și alăptare: în RCP se stipulează că administrarea în sarcină trebuie făcută numai dacă beneficiile potențiale depășesc orice riscuri potențiale pentru mamă și făt; nu se cunoaște dacă vaccinul se excretă în laptele matern.
- Utilizarea la pacienții imunocompromiși: nu sunt prevăzute măsuri de minimizare a riscului. În RCP se precizează că eficacitatea vaccinului poate fi diminuată la persoanele imunocompromise.

- Utilizarea la pacienții fragili cu co-morbidități (boală pulmonară obstructivă cronică, diabet, boală neurologică cronică, tulburări cardiovasculare): nu sunt prevăzute măsuri adiționale de minimizare a riscului.
- Utilizarea la pacienții cu boli autoimune sau inflamatorii: nu sunt prevăzute măsuri de minimizare a riscului.
- Interacțiuni cu alte vaccinuri: nu sunt prevăzute măsuri adiționale de minimizare a riscului, nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alte vaccinuri.
- Date de siguranță privind utilizarea pe termen lung: nu sunt prevăzute măsuri de minimizare a riscului.

Pentru completarea informațiilor lipsă, au fost prevăzute în planul de dezvoltare post-autorizare studii de evaluare a siguranței utilizării vaccinului la diverse categorii de populație, inclusiv utilizarea concomitentă sau separată cu vaccinul antigripal sezonier⁴.

Informații din studii de siguranță post-autorizare

Centrul pentru controlul și prevenția bolilor din Statele Unite ale Americii (CDC-SUA), a publicat un raport cu datele de siguranță post-autorizare raportate în aplicația "v-safe" la o lună de la autorizarea vaccinului Comirnaty® în SUA. Din 1,6 milioane de persoane care au raportat efecte adverse în această aplicație, 814.648 au fost vaccinate cu Comirnaty®. Efectele locale au fost cele mai raportate (73% după prima și respectiv 80% după a doua doză), urmate de fatigabilitate (22%/53.5%), cefalee (17,5%/53%), mialgie (15%/47%) și frisoane (5,5%/31%). Din punct de vedere al mortalității, au fost raportate în această lună în VAERS 35 decese după cele 2 vaccinuri de tip ARNm, din care 16 decese după vaccinul Comirnaty® la persoane cu vârsta între 25-91 ani care nu locuiau în unități de îngrijire pe termen lung. Decelele au apărut în medie la 3 zile după vaccinare⁵.

Reacțiile anafilactice reprezintă una dintre îngrijorările principale ale administrării vaccinurilor ARNm. Acestea sunt datorate polietilenglicolului (PEG), utilizat pentru stabilizarea nanoparticulelor lipide⁶. Până la data de 24.04.2021 la nivel european (în baza de date cu reacții adverse suspectate, EudraVigilance) au fost raportate 1.581 cazuri de reacții anafilactice la vaccinul Comirnaty®, dintre care 10 au fost fatale⁷.

Siguranța vaccinului Comirnaty® după autorizare a fost investigată până la acest moment în 2 studii observaționale, publicate în literatura de specialitate. Un studiu observațional transversal a urmărit siguranța vaccinurilor ARNm în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății din Statele Unite ale Americii. Pentru cei 803 indivizi vaccinați cu Comirnaty® (93% cu ambele doze), cu o vârstă medie de 43 de ani, cele mai multe simptome raportate au fost cele la nivel local (89% dintre indivizi). Dintre simptomele la nivel sistemic cele mai frecvent raportate au fost slăbiciunea/oboseala marcată (59%) și cefaleea și durerile musculare (45% fiecare). Dintre manifestările alergice, rash-ul a fost raportat de 2,5% dintre indivizii vaccinați, iar inflamațiile la nivel bucal/faringian au fost raportate de către 4 persoane⁸.

Un alt studiu post-autorizare care a colectat efectele post-vaccinare (cu orice tip de vaccin) a 2.002 profesioniști din domeniul sănătății (din mai multe țări din Europa, Asia, Africa, America) a găsit cea mai crescută incidență a efectelor locale în cazul vaccinului

Comirnaty®, dar o incidență mai scăzută a efectelor sistemice comparativ cu vaccinurile de tip vector viral. Riscul efectelor adverse ale vaccinurilor anti-COVID-19 a fost mai crescut în cazul persoanelor care au fost infectate anterior cu virusul SARS-CoV-2 (rata riscului, RR 1,08 [1,05-1,11]). Infectarea anterioară a mai fost asociată și cu efecte adverse grave care au condus la spitalizare (RR 1.56 [1.14–2.12]). Interesant este faptul că în acest studiu reacțiile anafilactice la vaccinurile de tip ARNm au apărut cu o incidență mai mică decât la vaccinurile de tip vector viral⁹.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată către Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și să includă seria și lotul vaccinului, dacă sunt disponibile.

Referințe bibliografice

1. Rezumatul caracteristicilor produsului Comirnaty®. Disponibil la https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_ro.pdf
2. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
3. Actualizare privind siguranța vaccinării COVID-19: Comirnaty®. 4 Martie 2021. Disponibil la <https://vaccinare-covid.gov.ro/actualizare-privind-siguranta-vaccinarii-covid-19/>
4. Graham B.S. Rapid COVID-19 vaccine development *Science.* 2020; DOI: 10.1126/science.abb89235. Comirnaty® COVID-19 mRNA vaccine risk management plan (RMP). Disponibil la https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
5. Gee J, Marquez P, Su J, et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring – United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:283–288.
6. Sellaturay, P Nasser S, Islam S et al. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy.* 2021;00:1–3
7. EudraVigilance - European Database of suspected adverse drug reaction reports. Disponibil la <http://www.adrreports.eu/en/index.html>. Accesat la 26.04.2021
8. Renuka A.K. Kadali, Ravali Janagama, Sharanya Peruru, Srikrishna V. Malayala. Side effects of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A randomized, cross-sectional study with detailed self-reported symptoms from healthcare workers. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.047>
9. Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A et al. Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey. *Life.* 2021; 11(3): 249.

Siguranța vaccinului COVID-19 Moderna

Asist. Univ Dr. Ana-
Maria Cristina
UMF Cluj-Napoca

Vaccinul anti-COVID-19 dezvoltat de Moderna este un vaccin de tip ARN mesager (cu nucleozide modificate). Este condiționat sub formă de suspensie injectabilă, în flacon multidoză care conține 10 doze a câte 0,5 ml. Compania producătoare Moderna Biotech Spain, S.L. deține autorizația condiționată de punere pe piață a vaccinului anti-COVID-19 din data de 6 ianuarie 2021.¹

Vaccinul împotriva COVID-19 dezvoltat de Moderna este indicat pentru imunizare activă, cu scopul de a preveni infecția cauzată de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste. Se administrează pe cale intramusculară, în mușchii deltoid, în două doze, iar cea de-a doua doză se administrează la 28 de zile după prima doză.¹

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța vaccinului împotriva COVID-19 dezvoltat de Moderna a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat cu placebo, în regim orb pentru observator, aflat în desfășurare în Statele Unite. În acest studiu au fost incluși 30.351 de participanți, cu vârsta de peste 18 ani, care au primit ambele doze de vaccin (15.185) sau placebo (15.166). La momentul vaccinării, 75.2% dintre participanți aveau vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani, iar 24.8% aveau peste 65 de ani. Dintre participanții incluși în studiu, 27.1% prezentau un factor de risc sever pentru COVID-19: boală pulmonară cronică (4.8%), afecțiuni cardiace (4.9%), obezitate severă (6.7%), diabet (9.5%), afecțiuni hepatice (0.6%), infecție cu HIV (0.6%).^{1,2}

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost durere la nivelul locului de administrare a vaccinului (92%), oboseală (70%), cefalee (64.7%), mialgie (61.5%), artralgie (64.6%), frisoane (45.4%), greață/vărsături (23%), inflamație/durere la nivelul axilelor (19.8%), febră (15.5%), tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției (14.7%) și eritem (10%). Majoritatea reacțiilor adverse locale și sistemice au fost ușoare sau moderate ca severitate și au dispărut în câteva zile după vaccinare.^{1,2}

Reacțiile adverse locale și sistemice au fost raportate mai frecvent după a doua doză (locale 86.6% vs. placebo 18.8%; sistemice 79.4% vs. placebo 36.5%), față de prima doză (locale 84.2% vs. placebo 19.8%; sistemice 54.9% vs. placebo 42.2%).^{1,2}

O frecvență ușor mai scăzută a reactivității a fost asociată cu vârsta înaintată, reacțiile adverse locale și sistemice fiind mai frecvente la participanții mai tineri, cu vârste între 18 și 65 de ani, față de cei cu vârsta peste 65 de ani.^{1,2}

În studiul clinic prezentat anterior, a fost evaluată siguranța vaccinului la un subgrup de 40 de adulți sănătoși, repartizați în două grupuri, după vârstă: între 56 și 71 de ani și peste 71 de ani de ani. După administrarea a două doze de vaccin, de 25 μg sau 100 μg, evenimentele adverse asociate cu vaccinul ARNm-1273 au fost ușoare sau moderate, iar răspunsul imun a fost mai bun după doza mai mare.³

Planul de management al riscurilor

Riscuri importante identificate

- Anafilaxie.

Conform raportului Centrului pentru prevenirea și controlul bolilor (CDC) din Decembrie 2020-Ianuarie 2021, rata de apariție a anafilaxiei este de 2.5/milion de vaccinări, după administrarea a 4.041.396 de doze de vaccin anti-COVID-19. Anafilaxia a apărut mai frecvent la femei, iar dintre cei care au prezentat această reacție alergică severă, 9 au avut antecedente de alergii (5 care implică anafilaxie). Majoritatea reacțiilor alergice severe au apărut în decurs de 15 minute, doar un episod a avut loc la 30 de minute. Nu s-au produs decese.^{4,5}

Factori de risc și grupuri de risc: Orice participant căruia i se administrează vaccinul. Cu toate acestea, participanții care au un istoric cunoscut de hipersensibilitate la componentele vaccinului prezintă un risc pentru reacțiile de hipersensibilitate.⁴

Măsuri de minimizare a riscurilor: Asigurarea tratamentului medical adecvat și supravegherea atentă cel puțin 15 minute după vaccinare. A doua doză de vaccin nu trebuie administrată celor care au prezentat anafilaxie după prima doză de vaccin anti-COVID-19. Se contraindică administrarea vaccinului la subiecții cu hipersensibilitate cunoscută la orice componentă a vaccinului.⁴

Riscuri importante potențiale

Intensificarea manifestărilor clinice a unor afecțiuni cauzate de un agent patogen pentru care s-a efectuat vaccinarea (Vaccine-associated enhanced disease, VAED), incluzând afecțiunile respiratorii (Vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD). În studiul clinic de fază III (P301), observarea subiecților timp de 9 săptămâni după rapel nu a evidențiat prezența acestui risc.⁴

Factori de risc și grupuri de risc: Nu pot fi identificate grupuri de risc sau factori de risc. Cu toate acestea, sinteza de anticorpi slab neutralizanți la unii indivizi poate duce la o viremie accelerată, crescută și la o boală mai severă.⁴

Informații lipsă

Utilizarea în sarcină sau în alăptare. În desfășurare: Studiu clinic observațional pentru gravide care s-au vaccinat în timpul sarcinii.

FDA a analizat un studiu combinat de toxicitate asupra dezvoltării și reproducerii perinatal/postnatale după administrarea vaccinului ARNm-1237 la șobolani. S-a constatat faptul că administrarea vaccinului într-o doză de 100 μg înaintea perioadei de împerechere și în timpul gestației la femelele șobolan, nu a avut nici un efect asupra reproducerii feminine, asupra dezvoltării fetale/embrionare sau asupra dezvoltării postnatale⁶

Siguranța pe termen lung

- Utilizarea la subiecții imunocompromiși. În desfășurare: Evaluarea siguranței și a imunogenității vaccinului ARNm SARS-CoV-2 la adulții imunocompromiși.
- Interacțiunea cu alte vaccinuri.

- Utilizare la subiecți fragili cu condiții de sănătate instabile și comorbidități (ex. boli pulmonare obstructive cronice (BPOC), diabet, boli neurologice cronice, tulburări cardiovasculare).
- Utilizarea la subiecți cu boli autoimune sau inflamatorii.⁴

Studiile clinice în desfășurare obligatorii pentru autorizația de punere pe piață

Evaluarea eficacității, siguranței și imunogenității vaccinului ARNm- 1273 SARS-CoV-2 la adulții cu vârsta de 18 ani și peste (mRNA-1273-P301)- studiu clinic de fază III, randomizat, stratificat, în regim orb pentru observator, placebo-controlat. Scopul studiului : siguranța pe termen lung și durata eficacității vaccinului.⁴

În 4 martie 2021, PRAC a emis o actualizare privind siguranța vaccinului anti-COVID-19 dezvoltat de Moderna, în care se menționează faptul că după evaluarea noilor date de siguranță în 25 februarie 2021, raportul beneficiu-risc al vaccinului anti-COVID-19 rămâne neschimbat. Au fost enunțate următoarele concluzii referitoare la:⁷

Reacția alergică severă (anafilaxie)

Evaluarea rapoartelor de caz de anafilaxie cu o posibilă legătură cu administrarea vaccinului împotriva COVID-19 dezvoltat de Moderna nu a condus la nicio modificare privind recomandarea utilizării acestui vaccin. Se recomandă totuși ca anafilaxia să fie monitorizată îndeaproape.⁷

Reacții adverse suspectate cu potențial fatal

Evaluarea rapoartelor de caz a reacțiilor adverse suspectate cu potențial letal nu a identificat probleme de siguranță. În majoritatea cazurilor, progresia bolilor multiple preexistente a reprezentat o explicație plauzibilă pentru deces. La unii indivizi, îngrijirea paliativă a fost inițiată înainte de vaccinare.⁶

În 29 martie 2021, PRAC a emis altă actualizare privind siguranța vaccinului împotriva COVID-19 dezvoltat de Moderna, iar în urma evaluării noilor date de siguranță, raportul beneficiu-risc al vaccinului rămâne pozitiv. A fost enunțată următoarea concluzie referitoare la:⁸

Trombocitopenia imună

PRAC a evaluat riscul de apariție a trombocitopeniei imune (scăderea nivelului de trombocite cu favorizarea apariției echimozelor și a sângerărilor) ca reacție adversă suspectă apărută după administrarea vaccinurilor împotriva COVID-19 aprobate în Uniunea Europeană. La momentul evaluării, nu a fost stabilită nicio relație de cauzalitate între apariția trombocitopeniei imune și administrarea acestor vaccinuri.⁸

Referințe bibliografice:

1. COVID-19 Vaccine Moderna - Rezumatul caracteristicilor produsului. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
2. 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. N. Engl. J. Med. 2021; 384:403-416.
3. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2020;383(25):2427-2438.

-
4. EPAR - Summary of the risk management plan (RMP) for COVID-19 mRNA VACCINE. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf
 5. Baum SG. Allergic Reactions to the Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines: Early Reports. Disponibil la: <https://www.jwatch.org/na53087/2021/01/28/allergic-reactions-pfizer-biontech-and-moderna-covid-19>
 6. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting – December 17, 2020 – FDA briefing document – Moderna COVID-19 vaccine. Disponibil la: <https://www.fda.gov/media/144434/download>
 7. COVID-19 vaccine safety update. COVID-19 VACCINE MODERNA. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-march-2021_en.pdf
 8. COVID-19 vaccine safety update. COVID-19 VACCINE MODERNA. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-29-march-2021_en.pdf
-

Siguranța vaccinului Vaxzevria® (AstraZeneca)

Sef lucrări Dr. Cristina

Pop

UMF Cluj-Napoca

Vaxzevria® este un vaccin care a primit autorizație condiționată de punere pe piață din partea Agenției Europene a Medicamentului (EMA) la data de 29 ianuarie 2021, prin procedură centralizată la nivelul Uniunii Europene. Vaxzevria® este indicat la persoane cu vârsta de 18 ani și peste, pentru prevenția infecției cu noul virus SARS-CoV-2, care cauzează afecțiunea COVID-19^{1,2}.

Vaxzevria® este un vaccin monovalent formulat ca o suspensie injectabilă. Acesta conține un vector adenoviral recombinant care codifică glicoproteina S (spike) a SARS-CoV-2. După administrare, glicoproteina S este exprimată la nivel local și stimulează atât imunitatea mediată umoral (limfocite B producătoare de anticorpi specifici), cât și imunitatea mediată celular (limfocitele T)¹.

Vaxzevria® poate fi păstrat la frigider (2-8°C, flaconul nedeschis, timp de 6 luni) iar după deschidere, mai poate fi păstrat la frigider maxim 48 de ore. Vaxzevria® se administrează doar i.m., preferabil în mușchiul deltoid. Schema de vaccinare cu Vaxzevria® constă în administrarea a două doze separate, fiecare cu câte 0.5 mL suspensie, spațiate la 4-12 săptămâni (28-84 de zile)¹.

Eficacitatea și siguranța Vaxzevria® au fost evaluate inițial în cadrul a 4 studii clinice desfășurate în Marea Britanie, Brazilia și Africa de Sud, care au inclus în total 24.000 de voluntari cu vârsta peste 18 ani. Autorizarea vaccinului a fost făcută pe baza rezultatelor a două dintre studii: COV002 (Marea Britanie) și COV003 (Brazilia). Rezultatele celor 2 studii clinice au pus în evidență o eficacitate de 59,5% în reducerea infectării cu SARS-CoV-2 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani. La pacienții peste 55 de ani nu există suficiente date pentru a putea estima eficacitatea vaccinului. Cu toate acestea, experții consideră că vaccinul poate fi utilizat și la această categorie de pacienți^{1,3}.

Planul de management al riscurilor pentru Vaxzevria®³

Riscuri importante identificate

- Nu există momentan

Riscuri potențiale identificate

- Afecțiuni ale sistemului nervos, inclusiv afecțiuni neurologice mediate imunologic (demielinizări)
- Agravarea infecției cu SARS-CoV-2 și apariția afectării respiratorii asociate cu vaccinarea (ARAV)
- Anafilaxia

Informații care lipsesc

- Utilizarea la femeia însărcinată sau care alăptează
- Utilizarea la pacienții cu imunodeficiență severă

- Utilizarea la pacienții cu imunodeficiență severă
- Utilizarea la pacienții fragili, cu comorbidități (bronhopneumopatie obstructivă cronică, diabet, afecțiuni neurologice cronice, afecțiuni cardiovasculare etc.)
- Utilizarea la pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii
- Utilizarea la pacienți care au fost vaccinați cu un alt vaccin cu cel puțin 30 de zile înainte de prima doză de Vaxzevria®
- Siguranța pe termen lung

Planul de management al riscurilor nu a fost actualizat pentru a include și reacțiile adverse identificate după autorizare (ultima actualizare 18.02.2021).

Reacțiile adverse de interes special (RAIS) sunt acele reacții adverse care necesită o monitorizare atentă în contextul unei vaccinări în masă, așa cum se întâmplă în cadrul unor campanii naționale de vaccinare. Deoarece Vaxzevria® face obiectul unei monitorizări suplimentare, lista de reacții adverse de interes special include mai multe tipuri de reacții pentru care este importantă monitorizarea și raportarea în contextul în care acestea se manifestă³.

Aparat/Sistem	RAIS
Indefinit	Afecțiuni asociate cu vaccinarea (AAV), inclusiv afectarea respiratorie asociată cu vaccinarea (ARAV) Sindrom inflamator multisistemic la copii Moarte subită
Sistemul imunitar	Tiroidită autoimună Anafilaxie
Aparatul respirator	Sindrom de insuficiență respiratorie acută (SIRA)
Sistemul nervos	Sindrom Guillain-Barré Neuropatie periferică și polineuropatie Nevrită optică/neuromielita optică Encefalită/encefalopatie neinfecțioasă Miastenia gravis Paralizia Bell Convulsii (inclusiv febrile) Narcolepsia
Aparatul cardiovascular	Miocardită/pericardită Infarct miocardic Sindrom de tahicardie ortostatică posturală Trombocitopenie Accident vascular cerebral, tromboembolism venos
Aparatul renal	Afectare renală acută
Aparatul gastrointestinal	Afectare hepatică acută Pancreatită acută
Aparatul locomotor	Artrită acută aseptică Fibromialgie Rabdomioliză
General	Sindrom de astenie cronică
Sarcină/făt/nou născut	Siguranța mamei Siguranța nou-născutului
Piele	Eritem multiform

Reacții adverse locale sau sistemice ușoare, puse pe baza reactogenității au fost raportate la 74,7% și 73% dintre voluntarii evaluați. Acestea au apărut în primele 7 zile de la administrarea oricărei doze de vaccin și în general au fost ușoare³.

Ca urmare a raportării unor cazuri de tromboză (tromboză la nivelul sinusurilor venoase cerebrale, tromboză la nivelul venelor din teritoriul splanhnic sau tromboză arterială) și trombocitopenie, în unele cazuri însoțită de sângerare la pacienți vaccinați cu Vaxzevria®, autorizația acestui vaccin a fost temporar suspendată⁴. În cadrul unei întâlniri informale, Comisia Europeană a solicitat realizarea unei evaluări a siguranței acestui vaccin de către Comitetul pentru Farmacovigilență și Evaluarea Riscului (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) al EMA⁴. Rapoartele analizate au inclus 62 de cazuri de tromboză a sinusurilor cerebrale și 24 de cazuri de tromboză a venelor din teritoriul splanhnic raportate în baza de date EudraVigilance, dintre care 18 cazuri s-au soldat cu deces. Majoritatea cazurilor au fost raportate la femei cu vârsta sub 60 de ani și au apărut la maxim 2 săptămâni după administrarea primei doze din vaccin⁴.

Pe lângă analiza realizată în baza de date EudraVigilance, un grup de cercetători francezi, împreună cu experți ai Centrului de Monitorizare a Siguranței Medicamentelor de la Uppsala (Uppsala Monitoring Center, UMC) au realizat o analiză în baza de date VigiBase a raportărilor de reacții trombotice, post-marketing, pentru cele 3 vaccinuri împotriva COVID-19 disponibile în Europa⁵. În total, în intervalul de vaccinare 13 decembrie 2020 – 16 martie 2021, 361.734.967 persoane au fost vaccinate la nivel mondial și au fost raportate 2161 cazuri de evenimente trombotice la persoane vaccinate (795 evenimente trombotice venoase și 1374 evenimente trombotice arteriale). Raportările au fost la pacienți care au primit cele 3 vaccinuri după cum urmează: 1197 la Comirnaty®, 325 la vaccinul Moderna și 639 la Vaxzevria®. Proporția între evenimentele trombotice venoase și arteriale a fost diferită între cele 3 vaccinuri: pentru Comirnaty® (31.8%, respectiv 67.9%), pentru vaccinul Moderna (24.6%, respectiv 77.6%) și pentru Vaxzevria® (52.2%, respectiv 48.2%). Tromboza arterială a fost raportată în general la aproximativ 2 zile după administrarea vaccinurilor, iar tromboza venoasă la aproximativ 6 zile (Vaxzevria®) și 4 zile (Comirnaty® și vaccinul Moderna). În cazul trombozei sinusurilor cerebrale, s-au observat diferențe în ceea ce privește cele 3 vaccinuri: Moderna (0.9% (3/325) din evenimentele raportate; timpul până la eveniment: 2-39 zile; vârsta: 30-37 ani; 3 femei), Vaxzevria® (1.1% (7/639) din evenimentele raportate; timpul până la eveniment: 2-16 zile; vârsta: 19-59 ani; 3 femei și 4 bărbați) și Comirnaty® (0.4% (4/1197) din evenimentele raportate; timpul până la eveniment: 1-10 zile; vârsta: 30-84 ani; 4 femei). De asemenea, asociate evenimentelor trombotice, au fost identificate trombocitopenia și/sau coagularea intravasculară diseminată cu/fără anticorpi antifosfolipidici, pentru toate cele 3 vaccinuri. Pentru aceste evenimente, s-a propus numele de trombocitopenie trombotică imună indusă de vaccin (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, VITT)⁵.

În data de 7 aprilie 2021, după analiza datelor disponibile și consultarea ad hoc a unor grupuri de experți, PRAC a concluzionat că riscul de apariție a trombozei este foarte scăzut și că beneficiile evitării infecției cu SARS-CoV-2 depășesc riscurile de apariție a reacțiilor adverse, raportul beneficii-riscuri rămânând unul pozitiv în cazul vaccinului Vaxzevria®⁴. O explicație plauzibilă pentru apariția trombozei și a trombocitopeniei

este activarea unui răspuns al sistemului imunitar, similară cu trombocitopenia indusă de heparină. PRAC a solicitat realizarea de noi studii pentru elucidarea mecanismului fiziopatologic al acestei reacții. De asemenea, PRAC a recomandat includerea riscului de tromboză și trombocitopenie ca reacții adverse foarte rare, posibile la administrarea Vaxzevria®. În plus, PRAC a subliniat importanța intervenției medicale timpurii în diagnosticarea și tratarea rapidă a trombozei și trombocitopeniei în scopul facilitării recuperării persoanelor afectate și a evitării complicațiilor. Educarea pacienților și a profesioniștilor din domeniul medical pentru identificarea rapidă a semnelor și simptomelor de tromboză și trombocitopenie este foarte importantă⁴.

În acest sens, EMA a emis un Comunicat Direct către Profesioniștii din Domeniul Medical (Direct Healthcare Professional Communications, DHPC) în care aceștia sunt informați despre riscul de tromboză și trombocitopenie asociat Vaxzevria® și despre modificările care au apărut în RCP-ul vaccinului⁶. De asemenea, profesioniștii din domeniul medical sunt sfătuiți să încurajeze pacienții să se prezinte la medic în cazul în care apar:

- simptome de tromboză cum ar fi dispnee, dureri toracice, umflarea picioarelor, durere abdominală persistentă,
- simptome neurologice cum ar fi cefalee severă și persistentă, vedere încețoșată,
- peteșii, la distanță de locul injectării, după câteva zile de la administrarea vaccinului.

Referințe bibliografice

1. European Public Assessment Report Vaxzevria®: Rezumatul caracteristicilor produsului. Disponibil la adresa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf
2. An overview of Vaxzevria and why it is authorised in the EU. Disponibil la adresa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf
3. Summary of the risk management plan for Vaxzevria®. Disponibil la adresa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf
4. COVID-19 vaccine safety update. Disponibil la adresa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf
5. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *European Respiratory Journal* 2021, <https://doi.org/10.1183/13993003.00956-2021>
6. Comunicarea directă a EMA către profesioniștii din domeniul medical. Disponibilă la adresa: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/direct-healthcare-professional-communications> și pe site-ul ANM, la adresa: <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/farmacovigilenta/comunicari-directe-catre-profesionistii-din-domeniul-sanatatii/>

Manifestări științifice viitoare

Conform informațiilor de pe paginile de internet ale:

International Society of Pharmacovigilance <https://isoponline.org/>

International Society of Pharmacoepidemiology <https://www.pharmacoepi.org/>

Link-uri utile

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale www.anm.ro

Ministerul Sănătății www.ms.ro

Agenția Europeană a Medicamentului www.ema.europa.eu

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance www.encepp.eu

Societatea Internațională de Farmacovigilență www.isoponline.org

Societatea Internațională de Pharmacoepidemiologie www.pharmacoepi.org

Food and Drug Administration www.fda.gov

Echipa de redacție

CENTRUL DE CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

Redactor Șef

Prof. Dr. Marius Bojiță

Consiliul redacțional/științific

Prof. Dr. Cristina Mogoșan

Prof. Dr. Mariana Palage

Conf. Dr. Oliviu Voștinaru

Echipa redacțională

CS II Dr. Andreea Farcaș

CS III Dr. Camelia Bucșa

Șef lucrări Dr. Cristina Pop

Conf. Dr. Anamaria Cozma

Conf. Dr. Cătălin Araniciu

Șef lucrări Dr. Irina Cazacu

Șef lucrări Dr. Sînziana Cetean

Asist. Univ. Drd. Anamaria Cristina

Vă stă la dispoziție cu informații obiective despre medicamente pe adresa de e-mail cim@umfcluj.ro sau la rubrica "Adresează o întrebare" de pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

Încurajează raportarea de reacții adverse la rubrica "Raportează o reacție adversă" pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

Str. Louis Pasteur Nr.6 / 400349 / Cluj-Napoca

e-mail: cim@umfcluj.ro

www.cim.umfcluj.ro

Editura Medicală

Buletin de Farmacovigilență (online) ISSN 2069-1270

Buletin de Farmacovigilență (print) ISSN 2069-1262