

Sicurezza dipendente dal lotto del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19

[Questo articolo si riferisce a:](#) >

Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

Borja Somovilla del Saz

Volume 53, Issue 12, European Journal of Clinical Investigation | First Published online: July 3, 2023

Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

Max Schmeling, Vibeke Manniche, Peter Riis Hansen

Volume 53, Issue 12, European Journal of Clinical Investigation | First Published online: October 13, 2023

Max Schmeling, Vibeke Manniche, Peter Riis Hansen 

Publicato per la prima volta: 30 Marzo 2023

<https://doi.org/10.1111/eci.13998>

Citazioni: 8

[Correzione aggiunta il 13 aprile 2023, dopo la prima pubblicazione online: l'affiliazione dell'autore corrispondente è stata aggiornata in questa versione]

All'editore,

La vaccinazione è stata ampiamente implementata per mitigare la malattia da coronavirus-2019 (Covid-19) e all'11 novembre 2022, 701 milioni di dosi del vaccino mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) erano state somministrate e collegate a 971.021 segnalazioni di sospetti effetti avversi (SAE) nell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE).¹ Le fiale di vaccino con dosi individuali sono fornite in lotti con un rigoroso controllo di qualità per garantire l'uniformità del lotto e della dose.² Non sono stati riportati dati clinici sui livelli dei singoli lotti di vaccino e la variazione dipendente dal lotto nell'efficacia clinica e nella sicurezza dei vaccini autorizzati sembrerebbe altamente improbabile. Tuttavia, anche in considerazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'uso d'emergenza e della rapida implementazione di programmi di vaccinazione su larga scala, la possibilità di variazioni dipendenti dal lotto appare degna di indagine. Abbiamo quindi esaminato i tassi di SAE tra diversi lotti di vaccino BNT162b2 somministrati in Danimarca (popolazione 5,8 milioni) dal 27 dicembre 2020 all'11 gennaio 2022.

I dati su tutti i casi SAE con le corrispondenti etichette dei lotti di vaccino segnalati all'Agenzia medica danese (DKMA) e classificati dalla DKMA in base alla gravità SAE e i numeri di dosi di BNT162b2 nei singoli lotti di vaccino registrati rispettivamente dal Dutch

Serum Institute sono disponibili al pubblico e sono stati recuperati su richiesta. Il sistema di segnalazione SAE spontaneo gestito da DKMA accetta segnalazioni di SAE da qualsiasi fonte, ad esempio operatori sanitari, pazienti e altri membri del pubblico. Ai SAE vengono assegnati termini del Dizionario medico per le attività di regolamentazione (MedDRA) che non corrispondono necessariamente a diagnosi mediche verificate e a un rapporto può essere assegnato più di 1 SAE. La gravità del SAE è stata classificata rispettivamente come non grave, grave (ospedalizzazione o prolungamento del ricovero esistente, malattia pericolosa per la vita, disabilità permanente o malformazione congenita) o morte correlata al SAE. Lo studio si è basato esclusivamente sull'uso secondario di questi dati resi anonimi ed è stato quindi esente dalla revisione del comitato etico della ricerca. I SAE sono stati conteggiati a livello di lotto collegando i singoli SAE alle etichette dei lotti delle dosi di BNT162b che il soggetto aveva ricevuto. Il numero totale di SAE associati a ciascun lotto è stato diviso per il numero di dosi nel lotto per ottenere il tasso di SAE per 1.000 dosi. Poiché la relazione osservata tra il numero di SAE e le dosi di vaccino BNT162b2 era altamente eterogenea, le statistiche di regressione convenzionali non sono state considerate applicabili. Pertanto, l'eterogeneità nella relazione tra il numero di SAE e le dosi per lotto di vaccino è stata valutata mediante trasformazione logaritmica seguita da analisi di cluster non gerarchica e test GLM (General Linear Model) per le differenze nei tassi di SAE tra i lotti. La rendicontazione dello studio è conforme alle linee guida generali di EQUATOR.³

Un totale di 10.793.766 dosi sono state somministrate a 4.026.575 persone con l'uso di 52 diversi lotti di vaccino BNT162b2 (2.340-814.320 dosi per lotto) e sono stati registrati 43.496 SAE in 13.635 persone, pari a $3,19 \pm 0,03$ (media \pm SEM) SAE per persona. [Correzione aggiunta il 9 giugno 2023, dopo la prima pubblicazione online: il numero totale di dosi e il conteggio dei pazienti sono stati corretti nella dichiarazione precedente]. In ogni persona, i singoli SAE sono stati associati a dosi di vaccino provenienti da $1,531 \pm 0,004$ lotti, per un totale di 66.587 SAE distribuiti tra i 52 lotti. Le etichette dei lotti erano registrate in modo incompleto o mancavano per il 7,11% dei SAE, lasciando 61.847 SAE identificabili in batch per ulteriori analisi, di cui 14.509 (23,5%) sono stati classificati come SAE gravi e 579 (0,9%) erano decessi correlati a SAE. Inaspettatamente, i tassi di SAE per 1.000 dosi variavano considerevolmente tra i lotti di vaccino con 2,32 (0,09–3,59) (mediana [intervallo interquartile]) SAE per 1.000 dosi e una significativa eterogeneità ($P < .0001$) è stato osservato nella relazione tra il numero di SAE per 1.000 dosi e il numero di dosi nei singoli lotti. Sono state individuate tre linee di tendenza predominanti, con tassi di SAE notevolmente inferiori nei lotti di vaccini più grandi e un'ulteriore eterogeneità dipendente dai lotti nella distribuzione della gravità del SAE tra i lotti che rappresentano le tre linee di tendenza (Figura 1). Rispetto ai tassi di tutti gli SAE, gli SAE gravi e i decessi correlati a SAE per 1.000 dosi erano molto meno frequenti e il numero di questi SAE per 1.000 dosi mostrava una variabilità considerevolmente maggiore tra i lotti, con una minore separazione tra le tre linee di tendenza (non mostrate).

La variazione osservata nei tassi di SAE e nella gravità tra i lotti di vaccino BNT162b2 in

questo studio nazionale era contraria al tasso omogeneo previsto e alla distribuzione dei SAE tra i lotti. In Danimarca e in altri paesi UE/SEE, la qualità del vaccino è monitorata secondo le linee guida OCABR (Official Control Authority Batch Release) e, a nostra conoscenza, potenziali differenze nella sicurezza clinica o nell'efficacia del lotto di vaccino BNT162b2 non sono state segnalate in precedenza, ad esempio in sperimentazioni di autorizzazione e successivi studi basati sulla popolazione.^{4,5} Tali effetti potrebbero essere più facili da rilevare in paesi piccoli come la Danimarca, dove i vaccini BNT162b2 durante il periodo di studio venivano generalmente forniti in diversi lotti più piccoli. Inoltre, il monitoraggio normativo e l'interesse scientifico per la sicurezza del vaccino COVID-19 si sono concentrati principalmente su eventi avversi gravi, ad esempio la miocardite.⁶ In ogni caso, l'identificazione di tali effetti richiede evidentemente che gli eventi avversi osservati siano collegati alle rispettive etichette e dimensioni dei singoli lotti (numeri di dose). In precedenza, è stato dimostrato che la variazione nella produzione (crescita della coltura) del vaccino Bacille Calmette-Guérin influenza importanti effetti immunologici di questo vaccino,⁷ e due casi di miocardite sono stati segnalati in due giovani maschi dopo aver ricevuto il vaccino mRNA-1273 COVID-19 (Moderna) dallo stesso lotto di vaccino lo stesso giorno.⁸ In effetti, le variazioni (da lotto a lotto, da fiala a fiala e anche da dose a dose) nei vaccini possono verificarsi come risultato di variabilità e violazioni delle pratiche, ad esempio, nella produzione, nello stoccaggio, nel trasporto, nella manipolazione clinica e nel controllo dei vaccini. aspetti e nel 2021, tre lotti del vaccino mRNA1273 per un totale di oltre 1,6 milioni di dosi sono stati ritirati in Giappone dopo che è stato scoperto che 39 fiale del vaccino contenevano materiali estranei.⁹ I dati trapelati e contestati hanno anche suggerito che alcuni dei primi lotti commerciali del vaccino BNT162b2 contenevano livelli di mRNA intatto inferiori a quelli attesi.¹⁰

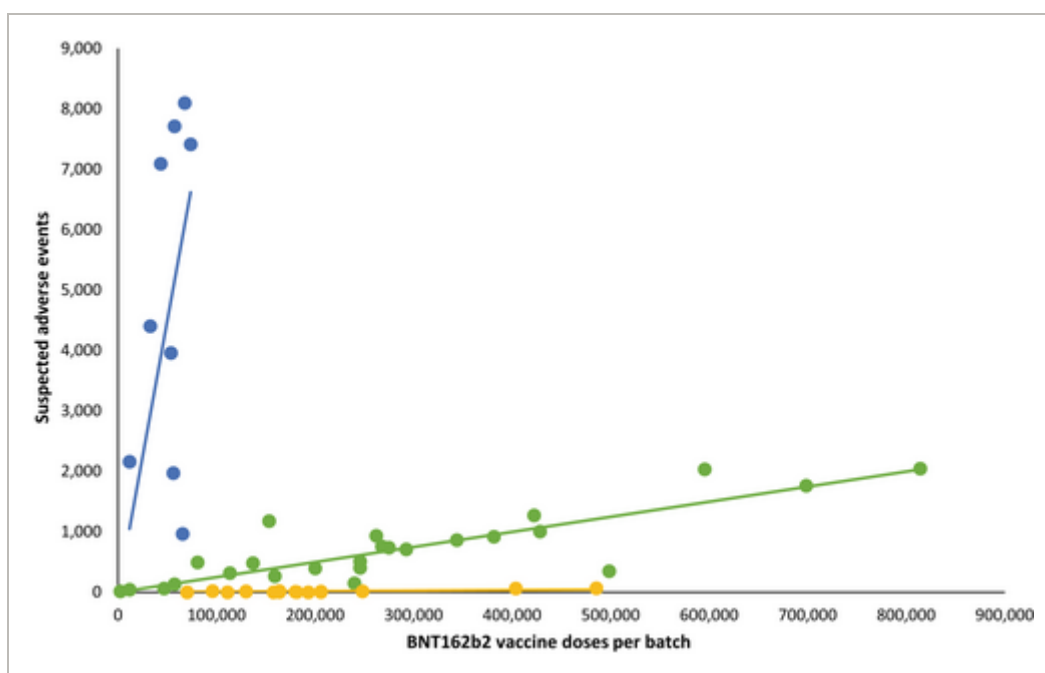


Figura 1

Apri nel visualizzatore di figure | [↓ Presa della corrente](#)

Numero di sospetti eventi avversi (SAE) dopo la vaccinazione con mRNA BNT612b2 in Danimarca (27 dicembre 2020-11 gennaio 2022) in base al numero di dosi per lotto di vaccino. Ogni punto rappresenta un singolo lotto di vaccino. Le linee di tendenza sono linee di regressione lineare. Blu: $R^2 = 0.78$, $\beta = 0,0898$ (intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,0514-0,1281), verde: $R^2 = 0.89$, $\beta = 0,0025$ (IC 95% 0,0021-0,0029), giallo: $R^2 = 0.68$, $\beta = 0,000087$ (IC al 95% 0,000056-0,000118). I lotti di vaccino che rappresentano le linee di tendenza blu, verde e gialla comprendevano rispettivamente il 4,22%, 63,69% e 32,09% di tutte le dosi di vaccino, con il 70,78%, 27,49% e 47,15% (linea di tendenza blu), 28,84%, 71,50% e 51,99% (linea di tendenza verde), linea di tendenza) e 0,38%, 1,01% e 0,86% (linea di tendenza gialla) rispettivamente di tutti gli SAE, SAE gravi e decessi correlati a SAE.

I presenti risultati preliminari devono essere interpretati alla luce di diverse limitazioni. Il sistema di segnalazione spontanea SAE gestito dalla DKMA in Danimarca è un sistema di sorveglianza passiva simile al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) negli Stati Uniti e le segnalazioni di questi sistemi sono soggette a errori di segnalazione, con potenziale sia di sotto che di sopra reporting, nonché dati incompleti e qualità variabile delle informazioni riportate.^{11, 12} A causa di queste limitazioni intrinseche, i segnali rilevati da questi sistemi devono essere considerati generatori di ipotesi e generalmente non possono essere utilizzati per stabilire la causalità.¹¹⁻¹⁴ Inoltre, nel presente studio, l'anamnesi di SAE di precedenti casi di COVID-19 era sconosciuta e tipi specifici di SAE (classificazione per sistemi e organi MedDRA ecc.), dati demografici dei casi di SAE, relazioni tra SAE e dosi consecutive di vaccino nei singoli casi, dati temporali non sono stati esaminati, rispettivamente, i trend osservati nella dipendenza dal lotto dei SAE e gli effetti dipendenti dal lotto sull'efficacia del vaccino. In particolare, per quanto ne sappiamo, il Danish Serum Institute non ha emesso richiami di lotti di vaccino BNT162b2. In conclusione, i risultati suggeriscono l'esistenza di un segnale di sicurezza lotto-dipendente per il vaccino BNT162b2 e sono necessari ulteriori studi per esplorare questa osservazione preliminare e le sue conseguenze.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

Riferimenti



1 European Medical Agency. Safety of Covid-19 vaccines.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>

Assessed January 6, 2023.

[Google Scholar](#)

2 European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. EDQM initiatives in the context of COVID-19 vaccines and therapies.

<https://www.edqm.eu/en/edqm-initiatives-in-the-context-of-covid-19-vaccines-and-therapies>

Assessed January 6, 2023.

[Google Scholar](#)

3 Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Alman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest*. 2010; **40**: 35-53.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

4 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; **383**: 2603-2615.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

5 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. 2021; **385**: 1078-1090.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

6 Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis in a Nordic cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardiol*. 2022; **7**: 600-612.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

7 Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Aamand SH, et al. Variation of growth in the production of the BCG vaccine and the association with the immune response. An observational study within a randomised trial. *Vaccine*. 2015; **33**: 2056-2065.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

8 Sciacaluga C, D'Ascenzi F, Cameli M, et al. Case report: two case reports of acute myopericarditis after mRNA COVID-19 vaccine. *Front Cardiovasc Med*. 2022; **7**(9):827237.

[Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

9 Bruce YY, Taraban MB, Briggs KT. All vials are not the same: potential role of vaccine quality in vaccine adverse reactions. *Vaccine*. 2021; **39**: 6565-6569.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

10 Tinari S. The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. *BMJ*. 2021 Mar; **10**(372):n627.

[Google Scholar](#)

11 Aagaard L, Stenver DI, Hansen EH. Structures and processes in spontaneous ADR reporting systems: a comparative study of Australia and Denmark. *Pharm World Sci*. 2008; **30**: 563-570.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

12 Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2015; **33**: 4398-4405.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

13 Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to august 2021. *JAMA*. 2022; **327**: 331-340.

[CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

14 Hause AM, Shay DK, Klein NP, et al. Safety of COVID-19 vaccination in United States children ages 5 to 11 years. *Pediatrics*. 2022; **150**(2):e2022057313.

[PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

Citare la letteratura



[Scarica il pdf](#)

INFORMAZIONI SULLA BIBLIOTECA ONLINE WILEY

[politica sulla riservatezza](#)

[Termini di utilizzo](#)

[Informazioni sui cookie](#)

[Manage Cookies](#)

[Accessibility](#)

[Wiley Research DE&I Statement and Publishing Policies](#)

[Developing World Access](#)

SUPPORTO

Contattaci
Formazione e supporto
DMCA e segnalazione di pirateria

OPPORTUNITÀ

Agenti di abbonamento
Inserzionisti e partner aziendali

CONNETTITI CON WILEY

La rete Wiley
Sala stampa Wiley

Copyright © 1999-2024 John Wiley & Sons, Inc or related companies. All rights reserved, including rights for text and data mining and training of artificial intelligence technologies or similar technologies.

WILEY