

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 14 • Numero 1 • Marzo 2022

RASSEGNA

**Nuovi farmaci ipolipemizzanti: recenti evidenze
e nuove applicazioni cliniche**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 14 • Numero 1 • Marzo 2022

Sommario

- ▶ **RASSEGNA**
Nuovi farmaci ipolipemizzanti: recenti evidenze e nuove applicazioni cliniche
Alice Bresolin, Camilla Portinari, Marco Allegra, Paola Tosin,
Sabina Zambon, Alberto Zambon 5
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA**
 - ▶ **Riduzione della pressione arteriosa e rischio di diabete di tipo 2 di nuova insorgenza: una metanalisi di dati individuali** 16
 - ▶ **Terapie anti COVID-19 nei pazienti non ospedalizzati** 19
Elena Tragni, Manuela Casula
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA** 22

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmaservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

EDITORIALE

*C*ari colleghi,

in questo primo numero del 2022, è presente una rassegna di Zambon et al. che analizza le evidenze disponibili riguardanti nuovi target e relative opzioni terapeutiche nella prevenzione delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche, che continuano a causare eventi avversi malgrado l'efficacia dei trattamenti disponibili. Vengono in particolare descritti nuovi promettenti approcci, come l'utilizzo del silenziamento genico tramite oligonucleotidi antisenso o small interfering RNA.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati due elaborati. Nel primo, di Tracco et al., viene descritto un progetto di farmacovigilanza mirato alla valutazione del profilo temporale e delle caratteristiche delle segnalazioni spontanee di ADR conseguenti ai vaccini anti-COVID 19, utilizzando come fonte dei dati la piattaforma VigiCovid relativamente alla Regione Veneto.

Il secondo, di Farinella, riporta l'elaborato conclusivo del Corso di Perfezionamento, relativo al profilo di sicurezza di infliximab e dei suoi biosomilari risultante dalla letteratura e da una analisi della Rete Nazionale italiana di Farmacovigilanza.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano

Editor in Chief

NUOVI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI: RECENTI EVIDENZE E NUOVE APPLICAZIONI CLINICHE

New lipid lowering therapies: recent evidence and new clinical application

Alice Bresolin, Camilla Portinari, Marco Allegra, Paola Tosin, Sabina Zambon, Alberto Zambon

Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Keywords

Inclisiran
Volanesorsen
Evinacumab
Pelacarsen
Olpasiran

Abstract

Despite guideline-recommended treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk, including antihypertensive, high-intensity statin, and antiplatelet therapy, high-risk patients, especially those with established ASCVD and patients with type 2 diabetes, continue to experience cardiovascular events.

Robust evidence from epidemiological and genetic studies, as well as randomized clinical trials, suggest that triglyceride-rich very-low-density lipoprotein and their remnants, lipoprotein(a), and inflammation are causally related to risk of ASCVD even in individuals already treated with statin therapy.

Although statins remain the mainstay of guideline recommended lipid-lowering strategies, new and effective lipid lowering therapies are, or will be soon, available to lower risk of ASCVD events.

Inclisiran is a small interfering RNA molecule that works by reducing the plasma levels of PCSK9 as well the LDL cholesterol. Pemafibrate is selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator which has been shown to produce a robust reduction of triglycerides, remnant cholesterol and apoprotein CIII levels. Volanesorsen is an antisense inhibitor of apoprotein CIII production therefore able to reduce triglycerides and it is recommended for patients with severe hypertriglyceridemia at high risk of pancreatitis. Evinacumab is a human mAb against angiotensin-like protein 3 very effective in reducing LDL cholesterol in severe forms of genetic hypercholesterolemia. Pelacarsen is an antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a) mRNA, while olpasiran is a small interfering RNA against apolipoprotein(a), both shown to be very effective in reducing lipoprotein(a) levels.

These emerging therapeutic strategies will likely translate into a significant clinical benefit for patients at significant residual ASCVD risk, despite apparently acceptable response to the current standard of care.

Introduzione

Secondo l'OMS, l'impatto delle malattie cardiovascolari è enorme essendo responsabili di circa il 30% dei decessi nel mondo. I notevoli progressi compiuti negli ultimi anni dagli studi di tali malattie hanno suggerito diversi possibili target terapeutici, che sono stati oggetto di ricerca nel tentativo di portare sul mercato nuovi farmaci efficaci e sicuri.

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) continua a rappresentare una sfida sanitaria globale. Nonostante il trattamento raccomandato dalle linee guida per prevenire la ASCVD, comprese la terapia antipertensiva, le statine ad alta intensità e la terapia antiaggregante, i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in particolare coloro già affetti da ASCVD e i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), continuano a manifestare eventi cardiovascolari [1]. Evidenze sempre maggiori da studi epidemiologici, genetici e trial clinici randomizzati suggeriscono che, in pazienti già trattati con statine, le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL), i loro *remnant*, la lipoproteina(a) [Lp(a)] e l'infiammazione siano implicati nell'aumentare il rischio di ASCVD (**Figura 1**). Negli ultimi anni la ricerca sui lipidi e sull'aterosclerosi ha avuto sviluppi significativi, e in particolare diversi farmaci ipolipemizzanti devono la loro scoperta, almeno in parte, alle evidenze provenienti da studi su polimorfismi genetici nell'uomo [2]. Nonostante le statine rimangano il pilastro della terapia ipolipemizzante raccomandata dalle linee guida, nuovi ed effi-

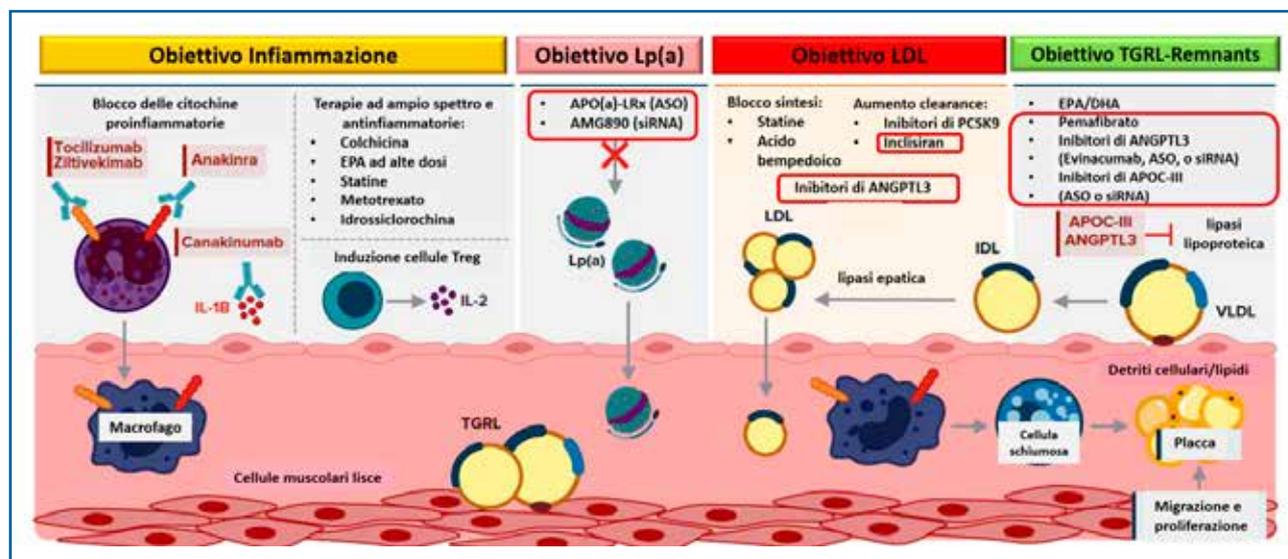


Figura 1 Strategie attuali ed emergenti per ridurre il rischio cardiovascolare.

Lp(a): Lipoproteina(a); TGRL: Lipoproteine Ricche in Trigliceridi; IL: Interleuchina; ANGPTL3: Angiopietin-like 3; EPA: Estere Etilico dell'Acido Eicosapentaenoico; ASO: Oligonucleotide Antisense; siRNA: Small Interfering RNA; APOC-III: Apoproteina C-III. Modificata da Hussain A, Ballantyne CM. *Annu Rev Med.* 2021; 72: 43.

caci farmaci ipolipemizzanti sono o saranno presto disponibili, riducendo il rischio di eventi ASCVD attraverso l'abbassamento dei livelli di particelle aterosclerotiche che contengono l'apolipoproteina B (apo B), come le lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL), ma anche la Lp(a), le lipoproteine a densità molto bassa (*very low-density lipoprotein*, VLDL e i loro remnant (**Figura 1**)). Queste nuove strategie terapeutiche aiuteranno ad ottenere un significativo beneficio clinico in pazienti con dislipidemie severe resistenti ai trattamenti già disponibili, in coloro che hanno manifestato intolleranza o effetti avversi severi con le terapie esistenti e soprattutto in pazienti con un significativo rischio residuo di malattia aterosclerotica nonostante una buona risposta ai trattamenti standard. Affronteremo brevemente i meccanismi, gli effetti sul profilo lipidico e i profili di sicurezza di alcuni dei più promettenti farmaci ipolipemizzanti che sono entrati da poco o che saranno presto disponibili nella nostra pratica clinica quotidiana.

Inclisiran

Inclisiran, un siRNA, (small-interfering RNA) first-in-class in grado di inibire la produzione di PCSK9, somministrato due volte l'anno, ha mostrato una riduzione efficace e prolungata del colesterolo LDL.

La prevenzione primaria e secondaria della malattia aterosclerotica è basata sul raggiungimento degli obiettivi raccomandati dalle linee guida per i principali fattori di rischio cardiovascolare [3]. Il colesterolo LDL (C-LDL) è direttamente implicato come fattore causale nella ASCVD e le evidenze suggeriscono che i trattamenti farmacologici in grado di diminuire il C-LDL sono i più efficaci nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare. Le statine e l'ezetimibe rappresentano la prima scelta farmacologica per ridurre gli eventi cardiovascolari. La recente scoperta della proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) come uno dei principali regolatori del catabolismo del recettore delle LDL [4, 5] ha spinto verso lo sviluppo di nuovi farmaci che, agendo su questa proteina, aumentano la disponibilità di recettori LDL sulla superficie dell'epatocita, riducendo pertanto i livelli plasmatici di colesterolo delle LDL. L'inibizione di PCSK9 attraverso anticorpi monoclonali è, ad oggi, una strategia farmacologica affermata come hanno dimostrato studi di sicurezza, efficacia e trial clinici su endpoint clinici cardiovascolari [5]. Evolocumab e alirocumab sono stati approvati dalle autorità regolatorie e sono oggi utilizzati nella pratica clinica quotidiana anche in Italia. Gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 inibiscono la proteina PCSK9 in circolo, senza interferire con i suoi meccanismi di espressione e trascrizione genica [6].

Lo sviluppo farmacologico di inclisiran rappresenta un nuovo e promettente approccio in grado di regolare, a livello di RNA messaggero (mRNA), la produzione di PCSK9 nel fegato. Inclisiran rientra nella classe delle piccole molecole che interferiscono con dell'RNA (*small interfering RNA molecules*, siRNA), di sintesi chimica che agiscono con un meccanismo d'azione specifico che, interagendo con la molecola di mRNA di PCSK9, in funzione di sequenze nucleotidiche complementari, producono la degradazione dell'mRNA di PCSK9 una volta trascritto impedendone quindi la traduzione e in ultima istanza la sintesi della proteina. Le principali caratteristiche di inclisiran sono l'emivita -inclisiran è un siRNA a lunga durata d'azione - e la specificità per il fegato, ottenuta grazie al legame con specifiche molecole di carboidrati (N-acetilgalattosammina trivalente) che si legano ai recettori dell'asialoglicoproteina presenti in abbondanza sugli epatociti [7-9]. Nel 2021 inclisiran è stato approvato in Europa come terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) o con dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, in associazione a statina o a statina in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti (es. ezetimibe), quando queste terapie da sole non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o in cui le statine sono controindicate. La dose di inclisiran è di 300 mg sottocute, da ripetere dopo 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi.

Lo sviluppo clinico di inclisiran è stato condotto mediante il programma Orion/Victorion [10, 11]. Sono stati completati Orion 1 e 2 (studi di fase II) e Orion 8, 9, 10 e 11 (studi di fase III) [12]. In questi studi è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di inclisiran in diverse categorie di pazienti con ASCVD o a rischio equivalente di ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 1 e Orion 11); con ipercolesterolemia familiare omozigote (*homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) (Orion 2); con ipercolesterolemia familiare eterozigote (*heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) (Orion 9); con ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 10). Inclisiran è stato somministrato in singola o multiple dosi sottocute (Orion 1) o alla singola dose di 300 mg sottocute ai giorni 1 e 90 e poi a 6 mesi (Orion 2, 9, 10 e 11). In 1500 pazienti con ASCVD o a rischio equivalente di ASCVD ed elevati livelli di C-LDL (Orion 1, Orion 10 e Orion 11). Inclisiran, somministrato alla dose di 300 mg sottocute ogni 6 mesi per 18 mesi consecutivi, ha ridotto i livelli di C-LDL di circa il 50%, con una riduzione dei livelli plasmatici di PCSK9 di circa l'80%. La sicurezza e la tollerabilità del farmaco sono risultate buone. Inclisiran è stato studiato in due gruppi di pazienti che usualmente rappresentano una sfida terapeutica alla luce dei livelli basali molto elevati di C-LDL, ovvero pazienti con HoFH e HeFH. Nello studio pilota Orion 2, quattro pazienti con una diagnosi genetica o clinica di HoFH (con C-LDL pre-trattamento >500 mg/dL - 13 mmol/L) hanno completato lo studio. Il trattamento di base dei pazienti comprendeva una statina ad alta intensità in associazione con ezetimibe. Inclisiran è stato somministrato alla dose di 300 mg sottocute con una riduzione duratura dei livelli plasmatici di PCSK9 (fino all'80%) e in 3 pazienti su 4 anche una riduzione dei livelli di C-LDL (fino al 37%). I risultati di Orion 9, che ha arruolato 481 con HeFH, hanno mostrato che inclisiran riduce significativamente i livelli di C-LDL fino al 48%, con una riduzione dei livelli di colesterolo anche dopo 18 mesi pari al 44%. In questo studio è stata somministrata una dose di 300 mg sottocute di inclisiran o di placebo all'inizio, dopo 3 e successivamente ogni 6 mesi. Non sono state osservate differenze negli effetti avversi comuni e gravi nei due gruppi di pazienti. Lo studio Orion 4 [13] è lo studio più ampio, tuttora in corso, che valuta gli effetti di inclisiran sugli eventi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular events*, MACE); al termine del periodo di arruolamento, 15.000 soggetti di età superiore a 55 anni con ASCVD, sono stati randomizzati ad assumere 300 mg di inclisiran sottocute ogni 6 mesi oppure placebo. L'*endpoint* primario dello studio dopo 5 anni di trattamento comprendeva la mortalità coronarica, l'infarto del miocardio (IMA), l'ictus fatale e non, e la necessità di procedure di rivascolarizzazione urgenti.

In uno studio attualmente in corso, il VICTORION 2 PREVENT, sono stati arruolati 16.000 pazienti con ASCVD stabile [14], con *endpoint* composito primario comprendente la mortalità cardiovascolare, IMA e ictus ischemici non fatali. In questo studio inclisiran è stato somministrato alla dose di 300 mg all'inizio, dopo 3 mesi e poi ogni 6 mesi fino al termine dello studio.

In conclusione, considerati complessivamente, questi studi clinici dimostrano che inclisiran, un siRNA a lunga durata d'azione, è in grado di ridurre i livelli di C-LDL in diverse popolazioni di pazienti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare. Un vantaggio del farmaco è sicuramente la posologia di somministrazione (2 volte all'anno) che potrebbe favorire una maggiore aderenza alla terapia rispetto ai trattamenti in uso (per esempio statine ed ezetimibe) permettendo di mantenere nel medio-lungo termine una migliore riduzione dei livelli di C-LDL. In circa il 60% dei pazienti è stata ottenuta una riduzione duratura dei livelli di C-LDL superiore al 50%. Un'analisi composita ha dimostrato come inclisiran sia sicuro e ben tollerato anche nei pazienti con insufficienza renale cronica e con livelli di eGFR tra 15-29 mL/min, e che il numero di effetti avversi è comparabile nei due gruppi di pazienti in trattamento attivo o placebo, eccezion fatta per un modesto incremento delle reazioni locali nel sito di iniezione. Inoltre, non sono stati registrati effetti avversi sulla conta piastrinica o di immunogenicità [12]. Gli studi in corso potranno valutare l'aderenza alla terapia nei pazienti trattati con inclisiran e l'incidenza di eventi clinici ASCVD, l'efficacia e la sicurezza in gruppi di pazienti come i bambini e gli anziani, l'uso clinico dopo le sindromi coronariche acute e, non meno rilevante, la sostenibilità economica del farmaco.

Modulatori selettivi dei PPAR-alfa

Allo scopo di superare i limiti legati alla tossicità dei fibrati, è stata sviluppata una nuova generazione di modulatori PPAR-alfa altamente selettivi, con un elevato potenziale di riduzione degli eventi macrovascolari nelle persone con dislipidemia aterogena.

Evidenze sempre maggiori dimostrano come le TRL e i loro *remnant* siano implicati nello sviluppo di ASCVD in maniera addizionale e indipendente rispetto alle LDL [15, 16]. Oggi c'è un farmaco in fase sperimentale in grado di agire sul rischio cardiovascolare legato alle TRL, che appartiene alla famiglia degli attivatori dei recettori nucleari attivati da proliferatori perossisomiali (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR), in particolare il PPAR-alfa. I PPAR-alfa sono espressi principalmente in tessuti attivi metabolicamente (fegato, rene, cuore, muscolo e macrofagi) e regolano l'espressione di geni coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi, nel metabolismo delle lipoproteine e nell'infiammazione [17, 18]. Le linee guida raccomandano l'uso dei fibrati (agonisti dei PPAR-alfa) e gli acidi grassi polinsaturi omega-3, generalmente in aggiunta alla terapia con statine, per il trattamento delle ipertrigliceridemie [3]. I risultati degli studi sugli eventi cardiovascolari con gli agonisti dei PPAR-alfa, in particolare il fenofibrato, sia in monoterapia (FIELD) [19] sia con in associazione con altre terapie incluse le statine [20], sono stati però deludenti, eccezion fatta per alcuni sottogruppi di pazienti con livelli di trigliceridi basali elevati (TG > 200 mg/dL - 2,3 mmol/L).

Il pemafibrato, appartenente ai modulatori selettivi dei PPAR-alfa, si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di trigliceridi e di aumentare i livelli del colesterolo HDL (C-HDL). Ad oggi è approvato per il trattamento delle dislipidemie in Giappone, mentre in Europa e negli Stati Uniti sono in corso degli studi di fase III. Rispetto ai tradizionali agonisti dei PPAR-alfa, il pemafibrato, il primo attivatore selettivo del PPAR-alfa (*selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator*, SPPARM-alfa), si differenzia per maggiori potenza e selettività e per il profilo di cofattori leganti (**Figura 2**). Rispetto al fenofibrato, il pemafibrato ha una maggiore capacità di ridurre i trigliceridi e di aumentare il C-HDL, ed è in grado di ridurre maggiormente l'ipertrigliceridemia postprandiale, attraverso la soppressione dell'aumento dei chilomicroni postprandiali e dell'accumulo dei loro *remnant* [21].

Gli agonisti SPPARM-alfa regolano dei geni con rilevanza clinica, implicati nella modulazione del metabolismo delle lipoproteine. Inoltre, il pemafibrato ha effetti non solo sul metabolismo lipidico; aumenta infatti l'espressione di geni implicati nella regolazione della risposta immunitaria innata, dell'infiammazione e del fattore di crescita dei fibroblasti [22], implicati nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. Infine, ha effetti microvascolari con evidenze sulla riduzione della nefropatia diabetica in topi diabetici db/db, dovuta alla riduzione del contenuto lipidico renale e dello stress ossidativo [23]. Questi effetti positivi sono supportati dai risultati degli studi FIELD [19] e ACCORD [20], in cui l'uso del fenofibrato in pazienti con DM2 è associato a una riduzione significativa della progressione delle complicanze microvascolari, come la retinopatia diabetica e l'aumento del rapporto albumina/creatina.

Studi di fase II/III, condotti su pazienti giapponesi ed europei con elevati livelli di trigliceridi e affetti o meno da DM2, hanno confermato la capacità del pemafibrato

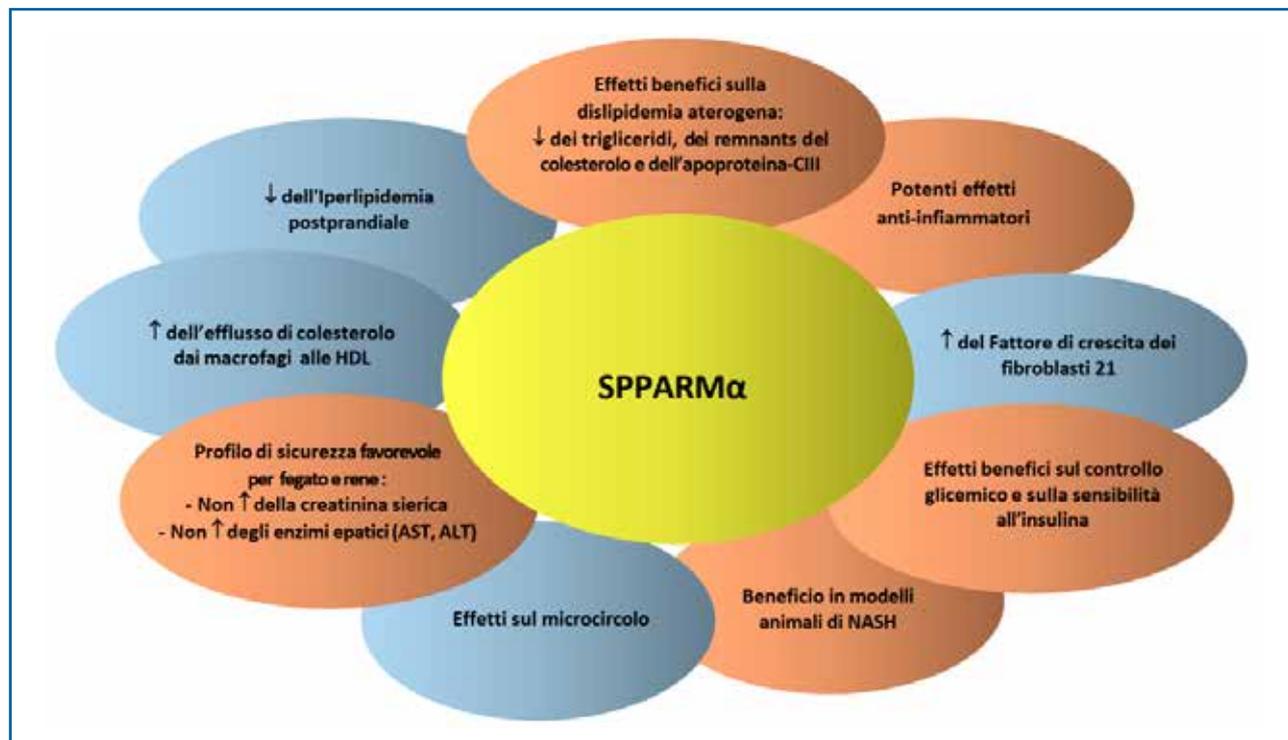


Figura 2 Profilo farmacologico unico del pemafibrato (SPPARM α). Modificata da Fruchart, et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 71.

di modificare il profilo lipidico, in particolare riducendo soprattutto i remnants del colesterolo (fino all'80%), i trigliceridi e l'apoproteina CIII (apo CIII) (fino al 50%). Il trattamento con pemafibrato alla dose di 0,2-0,4 mg/giorno in pazienti con e senza DM2 riduce significativamente l'area sotto la curva dei livelli di trigliceridi postprandiali, di apoB48 e di colesterolo dei *remnant*. Dagli studi pubblicati, pemafibrato è generalmente ben tollerato, sia in monoterapia sia in associazione con le statine, senza importanti effetti collaterali in particolare renali o epatici [24] confrontato con il placebo. Soprattutto, rispetto al fenofibrato che ha mostrato in alcuni studi un incremento reversibile della creatinina [19, 20], il pemafibrato non ha determinato in alcun studio, dopo un trattamento fino a un massimo di 52 settimane, un aumento dei livelli di creatinina in pazienti con o senza un'alterata funzione renale preesistente [24]. Dunque, il pemafibrato potrà rappresentare un nuovo approccio terapeutico, in aggiunta al trattamento con le statine, per ridurre il rischio residuo nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con dislipidemia aterogena, in particolare in quelli con DM2. Lo studio PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patients*) era stato disegnato per valutare il ruolo del pemafibrato nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in oltre 10.000 pazienti diabetici con elevati livelli di trigliceridi (200-500 mg/dl) e ridotti livelli di C-HDL (≤ 55 mg/dL). Quindi, rispetto agli studi precedenti, PROMINENT ha preso specificatamente in esame una popolazione con elevati livelli di trigliceridi randomizzando i pazienti ad assumere pemafibrato al dosaggio di 0,2 mg 2 volte al giorno o placebo, in aggiunta alla terapia statinica, con un follow-up di 4-5 anni [25]. L'endpoint primario dello studio comprendeva mortalità cardiovascolare, IMA e ictus ischemico non fatali, ospedalizzazione per angina instabile che necessita di rivascolarizzazione urgente. Nell'ambito dello studio PROMINENT, un sottostudio aveva l'obiettivo di valutare se il pemafibrato è in grado di rallentare significativamente la progressione della retinopatia diabetica in pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa [26]. Recentemente lo studio PROMINENT è stato sospeso dopo un'analisi *ad interim* per futilità (Nota degli Autori 11 aprile 2022).

Da sottolineare invece gli interessanti risultati forniti dallo studio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial*) che ha mostrato

una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con elevati livelli di trigliceridi trattati con un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico altamente purificato alla dose di 2 g per 2 volte al giorno [27].

Approcci mirati all'apolipoproteina CIII

La apoC-III ha un ruolo critico nell'influenzare il metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi, e molti dati ne hanno suggerito un ruolo come target terapeutico nell'ipertrigliceridemia.



L'apo CIII gioca un ruolo chiave nel metabolismo delle TRL. È costituita da 79 aminoacidi, è espressa principalmente nel fegato e nell'intestino ed è presente soprattutto nei chilomicroni e nelle VLDL. ApoC III inibisce l'attività della lipasi lipoproteica. Importanti evidenze dimostrano che alti livelli di apo CIII si associano a elevati livelli di trigliceridi e quindi possano modulare il rischio cardiovascolare. Nell'uomo mutazioni con perdita di funzione dell'attività dell'apo CIII sono associate a bassi livelli di trigliceridi e ridotto rischio di ASCVD (**Figura 3**) [28]. Inoltre, scoperte recenti indicano che apo CIII potrebbe modulare l'omeostasi glucidica, l'adesione monocitaria, l'attivazione dell'infiammazione e della cascata coagulativa [29]. Queste osservazioni suggeriscono che trattamenti che agiscono su apo CIII possano avere un ruolo terapeutico nelle ipertrigliceridemie; per questo, sono stati intrapresi importanti sforzi per trovare trattamenti mirati specificatamente su apo CIII [30].

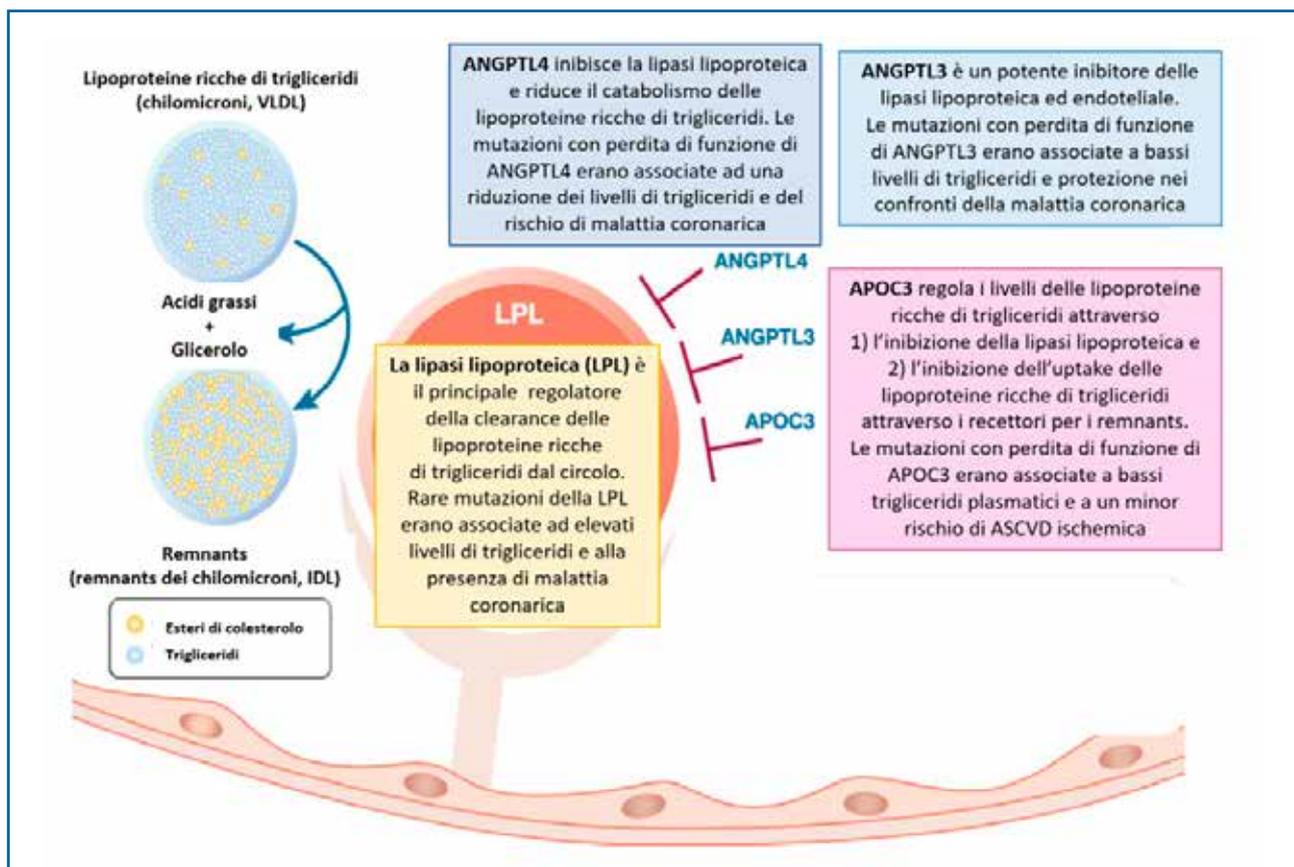


Figura 3 Nuovi approcci nel trattamento dell'ipertrigliceridemia e obiettivi chiave nel metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi: apolipoproteina CIII (apo CIII), angiopoietin-like proteins (ANGPTL) 3 e 4. Modificata da Fruchart, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 71.

Volanesorsen

Volanesorsen è un inibitore chimerico antisense di seconda generazione della produzione di apo CIII che si lega al mRNA di apo CIII, favorendone la degradazione [29]. L'apo CIII inibisce l'attività della lipasi lipoproteica e il metabolismo epatico delle TRL causando pertanto ipertrigliceridemia; quindi, inibendo la produzione di apo CIII viene stimolato il metabolismo dei trigliceridi con riduzione dei livelli di trigliceridi circolanti. Volanesorsen viene somministrato in singola dose sottocutanea settimanale

Poichè i farmaci disponibili non hanno mostrato di saper portare a diminuzioni di apoCIII tali da rendere apprezzabile la riduzione del rischio cardiovascolare, la ricerca farmacologica ha sviluppato un trattamento basato sul silenziamento genico.

seguita da una dose ogni 3 mesi e viene eliminato per via renale dopo essere stato metabolizzato dalle endonucleasi ed esonucleasi tissutali.

Sono stati completati 2 studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Lo studio APPROACH ha reclutato 66 pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare (*familial chylomicronemia syndrome*, FCS), con livelli di trigliceridi a digiuno ≥ 750 mg/dL - $\geq 8,4$ mmol/l) [31]. L'FCS, una rara malattia autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene della lipasi lipoproteica o in geni di proteine coinvolte nella sua funzione, è caratterizzata da livelli elevati di chilomicroni plasmatici, con una conseguente severa ipertrigliceridemia e un aumentato rischio di pancreatiti acute ricorrenti e altre complicanze [32]. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati ad assumere per 52 settimane volanesorsen al dosaggio di 300 mg sottocute alla settimana o placebo. Dopo 3 mesi, i livelli di trigliceridi si sono ridotti del 77% in 33 pazienti trattati con volanesorsen mentre in 33 pazienti che hanno assunto placebo i livelli di trigliceridi sono aumentati del 18% ($p < 0,0001$); l'effetto si è mantenuto per tutta la durata del trattamento. Tre pazienti trattati con placebo hanno manifestato 4 episodi di pancreatite acuta, mentre un solo paziente trattato con volanesorsen ha presentato una pancreatite acuta 9 giorni dopo la fine del trattamento. L'effetto avverso più comune del trattamento con volanesorsen è stata la reazione cutanea nel sito d'iniezione del farmaco di intensità da lieve a moderata (nell'11,8% di tutte le iniezioni di volanesorsen). Tuttavia, in 5 casi è stata osservata una piastrinopenia che ha costretto all'interruzione anticipata del trattamento; due pazienti hanno registrato una conta piastrinica $< 25.000/\mu\text{L}$, che è risalita dopo il termine della terapia con volanesorsen.

Nello studio COMPASS 113 pazienti con trigliceridi a digiuno pari a 1261 ± 955 mg/dL - $14,3 \pm 10,8$ mmol/L (media \pm DS) sono stati randomizzati ad assumere volanesorsen 300 mg sottocute alla settimana o placebo per una durata di 26 settimane [33]. I pazienti trattati con volanesorsen hanno raggiunto una riduzione dei livelli di trigliceridi del 71,8% rispetto al basale dopo 3 mesi di trattamento, con una riduzione dello 0,8% nei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$). L'effetto del trattamento si è mantenuto anche dopo le 26 settimane. Il trattamento con volanesorsen ha ridotto gli episodi di pancreatite acuta, con 5 eventi in tre pazienti trattati con il placebo e nessun evento con volanesorsen ($p = 0,036$). A differenza dello studio APPROACH, nel COMPASS non sono state registrate severe piastrinopenie; tuttavia, sono state osservate reazioni nel sito di iniezione, nasofaringiti, astenia, artralgie, mialgie e trombocitopenie lievi. Nonostante il meccanismo con cui è indotta la piastrinopenia non sia chiaro, lo sviluppo di un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) di nuova generazione coniugato con N-acetilgalattosammina (GalNac) mirato contro apo CIII dovrebbe essere in grado verosimilmente di ridurre il rischio di questo evento avverso.

Attualmente è in corso uno studio di fase I con un GalNac-siRNA mirato contro l'apo CIII per valutarne la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica, sia in individui sani che in pazienti con ipertrigliceridemia o con FCS [34].

A causa dei potenziali effetti collaterali severi è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/benefico dei trattamenti in via di sviluppo per le ipertrigliceridemie. Tuttavia, i dati supportano il ruolo centrale dell'apo CIII come modulatore della cascata lipolitica e la sua inibizione come una delle principali strategie per lo sviluppo di nuovi farmaci per l'ipertrigliceridemia. Rimane ancora da stabilire se questo approccio terapeutico possa ridurre il rischio cardiovascolare residuo legato all'ipertrigliceridemia e ad altri disordini metabolici. Nel 2019 l'EMA ha espresso parere favorevole all'autorizzazione all'immissione in commercio di volanesorsen per uso condizionato in pazienti con FCS confermata geneticamente ed episodi ripetuti di pancreatite, nei quali la risposta alla dieta e alla terapia per ridurre i livelli di trigliceridi sia inadeguata. Ad oggi l'FDA non ha approvato volanesorsen alla luce dei problemi di sicurezza riguardanti la piastrinopenia e il rischio di sanguinamento.

Approcci mirati all'angiopoietin-like protein 3

La proteina angiopoietina-simile 3 (*angiopoietin-like protein 3*, ANGPTL3) è una glicoproteina di 45 kDa che viene sintetizzata e secreta solamente dal fegato [35, 36]. Appartiene a una famiglia di proteine che presentano analogie strutturali con l'angio-

Angiopietina-like 3 (ANGPTL3) è un inibitore endogeno di due enzimi coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, la lipasi lipoproteica e la lipasi endoteliale. Sono stati sviluppati due approcci per inibire ANGPTL3, uno mediante l'utilizzo di un anticorpo monoclonale (evinacumab), l'altro tramite il metodo del silenziamento genico.

poietina, il fattore chiave che regola l'angiogenesi [35]. È formata da un dominio a spirale N-terminale che rappresenta la porzione funzionale della proteina e un dominio C-terminale simile al fibrinogeno [35, 36]. I primi studi hanno chiaramente stabilito che ANGPTL3 è un importante regolatore dei livelli di trigliceridi plasmatici attraverso l'inibizione della lipasi lipoproteica (**Figura 3**), l'enzima che catalizza l'idrolisi di trigliceridi contenuti nelle VLDL e nei chilomicroni [35, 36]. Inoltre, ANGPTL3 tende ad aumentare i livelli plasmatici di C-HDL andando a inibire la lipasi endoteliale [35, 36]. Gli studi di associazione genomica nell'uomo hanno visto che polimorfismi a singolo nucleotide presenti vicino o all'interno del gene ANGPTL3 si associano a variazioni dei trigliceridi nella popolazione [37]. In seguito, si è scoperto che mutazioni con perdita di funzione nel gene ANGPTL3 in omozigosi sono responsabili di una particolare dislipidemia nell'uomo, cioè la ipolipidemia familiare combinata (*familial hypobetalipoproteinemia*, FHBL2) [38, 39]. È importante sottolineare come questo modello umano di deficit di ANGPTL3 abbia fornito un'opportunità unica per poter studiare la funzione di ANGPTL3 e le conseguenze favorevoli associate alla sua assenza [35]. FHBL2 è caratterizzata dalla marcata riduzione di apolipoproteine A1 e B contenute nelle lipoproteine VLDL e LDL, un aumento nell'attività della lipasi e un aumento marcato nella rimozione di TRL con una lipemia post-prandiale quasi assente [39-43]. Il meccanismo determinante la riduzione di C-LDL nel deficit di ANGPTL3 è ancora sconosciuto, anche se sembra essere indipendente dal metabolismo del recettore delle LDL. Infatti, gli studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che i soggetti portatori della variante con perdita di funzione di ANGPTL3 presentano un ridotto rischio di ASCVD [35]. Complessivamente, questi dati hanno chiaramente stabilito il razionale per lo sviluppo di strategie farmacologiche volte a inattivare ANGPTL3 e, in tal modo, ridurre i livelli plasmatici di lipoproteine aterogene e, potenzialmente, il rischio cardiovascolare. Fino ad oggi, sono stati utilizzati due approcci diversi per inattivare ANGPTL3 [44-46]: la somministrazione di un anticorpo monoclonale umano anti ANGPTL3 (evinacumab) e un ASO diretto contro ANGPTL3 (vupanorsen). La differenza principale tra questi trattamenti è che evinacumab inibisce l'ANGPTL3 in circolo mentre vupanorsen agisce all'interno del nucleo degli epatociti, perciò diversi studi clinici sono stati sviluppati per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sperimentali negli esseri umani [44-46]. Recentemente è stata annunciata la sospensione del programma di sviluppo clinico del vupanorsen in considerazione dell'aumento dose dipendente della steatosi epatica con significativa alterazione degli enzimi epatici.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega con alta affinità all'ANGPTL3. È stato testato in uno studio fase II, in aperto, in nove pazienti con HoFH, rara malattia genetica autosomica dominante che si associa a un severo aumento dei livelli di C-LDL e, di conseguenza, un quadro di aterosclerosi precoce [45, 46]. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'aggiunta di evinacumab alla terapia ipolipemizzante di base produceva una marcata riduzione dei livelli di C-LDL, trigliceridi e C-HDL rispettivamente del 50, 47 e 36%. [44-46]. Dati questi risultati promettenti, è stato condotto lo studio ELIPSE HoFH (*the Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*), uno studio di fase III in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab in 65 pazienti con HoFH, indipendentemente dalla diagnosi molecolare e dalle terapie ipolipemizzanti di base [44-46]. Questo studio ha dimostrato che la somministrazione mensile di evinacumab alla dose di 15 mg/kg endovena, in aggiunta alla terapia di base, ha ridotto il C-LDL del 49%. Ancora più importante, la riduzione dei livelli di C-LDL è risultata indipendente dall'attività residua dei recettori delle LDL in pazienti HoFH portatori di varianti null/null che hanno mostrato riduzioni di C-LDL di circa il 70% con il farmaco vs il placebo [44-46]. L'analisi di sicurezza degli studi controllati con placebo ha mostrato che le reazioni avverse più comuni dopo 24 settimane di trattamento con evinacumab vs placebo erano nasofaringite, sintomi simil-influenzali, vertigini, rinorrea, nausea, dolore alle estremità e astenia [44-46]. Pertanto, evinacumab rappresenta un'opzione sicura ed efficace per migliorare significativamente il controllo delle lipoproteine aterogene riducendo così gli eventi cardiovascolari nei pazienti con HoFH. FDA ha in effetti approvato evinacumab come trattamento aggiuntivo per i pazienti HoFH dall'età di 12 anni in poi.

Approcci per l'abbassamento della lipoproteina(a)

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come livelli elevati di lipoproteina(a) si associno ad aumentato rischio cardiovascolare. Diverse osservazioni hanno supportato lo sviluppo di strategie farmacologiche, tra cui sembra essere particolarmente promettente la possibilità di silenziare apo(a); a questo scopo è stato generato un oligonucleotide antisense in grado di ridurre l'espressione epatica e la concentrazione plasmatica di apo(a).

Lp(a) è una lipoproteina contenente apo B, simile nella struttura ad una LDL, ma legata a una proteina idrofila e altamente glicosilata chiamata apolipoproteina(a) [apo(a)] [47, 48]. I dati epidemiologici, di associazione genomica e di randomizzazione mendeliana dimostrano chiaramente un ruolo causale della Lp(a) nello sviluppo di ASCVD [49-53]. Ad oggi, tuttavia, manca la prova definitiva che interventi specifici che abbassino la Lp(a) riducano il rischio di eventi cardiovascolari. I risultati degli studi sull'intervento dietetico mostrano effetti molto modesti sui livelli di Lp(a) [54]. L'intervento clinicamente più efficace per la riduzione della Lp(a) è l'aferesi lipoproteica, con la quale la concentrazione di Lp(a) viene ridotta in modo acuto dal 50% all'85%. Dati limitati di studi clinici suggeriscono che l'abbassamento della Lp(a) con l'aferesi può ridurre il rischio di eventi ASCVD [55], ma ulteriori conferme da studi clinici si rendono ovviamente necessarie. I trattamenti attualmente disponibili per abbassare il C-LDL hanno effetti minori sulla Lp(a): le statine tendenzialmente ne aumentano leggermente i livelli [1, 56]. I dati degli studi sugli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 dimostrano una drastica riduzione del C-LDL del 50%-60%, ma un modesto abbassamento della Lp(a) del 25%-27%. I risultati di una recente analisi hanno suggerito che l'abbassamento della Lp(a) mediato dall'alirocumab ha contribuito in modo indipendente alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori [57]. Inoltre, in pazienti con recente sindrome coronarica acuta in terapia ottimale con statine e C-LDL <70 mg/dL, l'alirocumab ha abbassato gli eventi cardiovascolari maggiori solo nei pazienti con Lp(a) lievemente elevata (>13,7 mg/dL), mentre non c'erano gli stessi benefici con C-LDL ≥70 mg/dL [58].

Sono attualmente in fase di sviluppo terapie sperimentali che hanno come obiettivo la frazione proteica, la apo(a), della Lp(a): sono terapie con obiettivo l'mRNA e che puntano selettivamente alla sintesi epatica di apo(a). Un ASO che ha come bersaglio l'mRNA dell'apo(a) ha dimostrato di ridurre la Lp(a) fino all'80% alla dose di 20 mg sc 1 volta a settimana nei pazienti con elevati livelli di Lp(a) [59], con il 98% dei soggetti che ha raggiunto livelli di Lp(a) <50 mg/dL (<125 nmol/L) dopo 6 mesi di trattamento con l'ASO. Lo studio di fase III HORIZON, attualmente in corso, valuterà l'effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori dell'ASO contro l'mRNA dell'apo(a), pelacarsen, alla dose di 80 mg sc due volte al mese vs placebo in pazienti con alti livelli di Lp(a) e ASCVD stabile [60]; il completamento dello studio è previsto per giugno 2022.

Olpasiran è un siRNA progettato per ridurre la produzione di Lp(a) agendo sulla trascrizione dell'mRNA. In uno studio di fase I (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03626662>) sono state valutate la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di olpasiran. Soggetti adulti con concentrazioni plasmatiche allo screening di Lp(a) da ≥70 a ≤199 nmol/L (coorti da 1 a 5) o ≥200 nmol/L (coorti 6 e 7), sono stati randomizzati a ricevere una singola dose sottocutanea di olpasiran o placebo. Nei soggetti assegnati a olpasiran non sono stati identificati problemi di sicurezza né alterazioni clinicamente rilevanti della funzione epatica o renale, nelle piastrine o nei parametri di coagulazione. Nei soggetti con Lp(a) elevata (mediane di 122 nmol/L [coorti da 1 a 5] e 253 nmol/L [coorti 6 e 7]), una singola dose di olpasiran ha ridotto significativamente la Lp(a), con riduzioni percentuali mediane superiori al 90% a dosi di 9 mg o maggiori, in modo dose dipendente, con una risposta persistente da 3 a 6 mesi. Uno studio di fase II sta attualmente valutando l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un siRNA coniugato con N-acetilgalattosamina in 240 soggetti con Lp(a) >60 mg/dL (>150 nmol/L) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04270760>).

Conclusioni

Nonostante le raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali di utilizzare le statine come terapia ipolipemizzante di prima linea per la prevenzione delle ASCVD, il rischio residuo clinicamente rilevante di ASCVD, come osservato nella pratica clinica quotidiana, sottolinea la necessità di terapie aggiuntive. Le terapie emergenti offrono opzioni per un'ulteriore riduzione di colesterolo LDL, nonché obiettivi alternativi tra cui trigliceridi e TRL, Lp(a) e infiammazione. I benefici clinici in termini di riduzione di ASCVD, in particolare sugli eventi cardiovascolari, sono in fase di studio. La terapia

di combinazione, che utilizzerà più approcci farmacologici ipolipemizzanti, è plausibile che porti ad un significativo miglioramento nella prevenzione degli eventi ASCVD, evidenziando il ruolo dei clinici nel selezionare per ogni modalità di trattamento la corretta popolazione di pazienti da trattare al fine di massimizzare i benefici con il minor numero di farmaci e con costi sostenibili.

Bibliografia

- [1] Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem*. 2021; 67(1): 143-153.
- [2] Kathiresan S. Developing medicines that mimic the natural successes of the human genome: lessons from NPC1L1, HMGCR, PCSK9, APOC3, and CETP. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1562-1566.
- [3] Mach F, Baigent, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
- [4] Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 928-933.
- [5] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264-1272.
- [6] Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, Reith C. Lipid-Modifying Agents, From Statins to PCSK9 Inhibitors. *Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 1945-1955.
- [7] Nair JK, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014; 136: 16958-16961.
- [8] Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 11915-11920.
- [9] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: A randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 383: 60-68.
- [10] Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376: 41-51.
- [11] Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA Silencing in the Management of Dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021; 23: 69.
- [12] Scott Wright R, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 1182-1193.
- [13] NCT03705234. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>. Accessed March 2, 2022.
- [14] NCT04929249. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>. Accessed March 3, 2022.
- [15] Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020; 41: 99-109.
- [16] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J*. 2021; 42: 4324-4332.
- [17] Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10: 245-257.
- [18] Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol*. 2007; 3: 145-156.
- [19] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500): 1849-1861.
- [20] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563-1574.
- [21] Sairoy M, Kobayashi T, Masuda D, et al. A novel selective PPAR Modulator (SPPARM), K-877 (pemafibrate), attenuates postprandial hypertriglyceridemia in mice. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25: 142-152.
- [22] Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, et al. Transcriptome analysis of K-877 (a novel Selective PPAR α Modulator (SPPARM α))-regulated genes in primary human hepatocytes and the mouse liver. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22: 754-772.
- [23] Maki T, Maeda Y, Sonoda N, et al. Renoprotective effect of a novel selective PPAR α modulator K-877 in db/db mice: a role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway. *Metabolism*. 2017; 71: 33-45.
- [24] Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. A pooled analysis of pemafibrate Phase II/III clinical trials indicated significant improvement in glycemic and liver function-related parameters. *Atheroscler. (Suppl.)* 2018; 32: 155.
- [25] Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80-93.
- [26] PROMINENT-Eye Ancillary Study (Protocol AD). ClinicalTrials.gov Identifier NCT03345901. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345901>.
- [27] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 11-22.
- [28] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014; 371(1): 22-31.
- [29] Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, Catapano AL. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36: 675-687.
- [30] D'Erasmo L, Gallo A, Di Costanzo A, et al. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(14): 1675-1684.
- [31] Gaudet D, Digenio A, Alexander VJ, et al. The APPROACH study: a randomized double-blind placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with FCS. *Atheroscler. (Suppl.)* 2017; 263: e10.
- [32] Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med*. 1992; 37: 249-273.
- [33] Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, et al. Apolipoprotein C-III Inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COM-PASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atheroscler. (Suppl.)* 2017; 28: e1-e2.
- [34] Butler AA, Price CA, Graham JL, et al. Fructose-induced hypertriglyceridemia in rhesus macaques is attenuated with fish oil or ApoC3 RNA interference. *J. Lipid Res*. 2019; 60: 805-818.

- [35] Arca M, D'Erasmo L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiotensin-like protein-3 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2020; 31(2): 41-48.
- [36] Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, et al. The Interplay between Angiotensin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2): 742.
- [37] Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008; 40(2): 189-197.
- [38] Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med.* 2010; 363(23): 2220-2227.
- [39] Minicocci I, Montali A, Robciuc MR, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): E1266-E1275.
- [40] Minicocci I, Santini S, Cantisani V, et al. Clinical characteristics, and plasma lipids in subjects with familial combined hypolipidemia: a pooled analysis. *J Lipid Res.* 2013; 54(12): 3481-3490.
- [41] Minicocci I, Tikka A, Poggjogalle E, et al. Effects of angiotensin-like protein 3 deficiency on postprandial lipid and lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 2016; 57(6): 1097-1107.
- [42] Tikkanen E, Minicocci I, Hällfors J, et al. Metabolomic Signature of Angiotensin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(4): 665-674.
- [43] Ruhanan H, Haridas PAN, Minicocci I, et al. ANGPTL3 deficiency alters the lipid profile and metabolism of cultured hepatocytes and human lipoproteins. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020; 1865(7): 158679.
- [44] Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Curr Opin Lipidol.* 2021; 32(6): 335-341.
- [45] D'Erasmo L, Bini S, Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(11): 65.
- [46] Cesaro A, Fimiani F, Gragnano F, et al. New Frontiers in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Heart Fail Clin.* 2022; 18(1): 177-188.
- [47] Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System, *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59: 369-382.
- [48] Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): a historical appraisal. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1-14.
- [49] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama.* 2009; 302: 412-423.
- [50] Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 598-608.
- [51] Afshar M, Kamstrup PR, Williams K, et al. Estimating the Population Impact of Lp(a) Lowering on the Incidence of Myocardial Infarction and Aortic Stenosis--Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2421-2423.
- [52] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 524-533.
- [53] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2518-2528.
- [54] Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, et al. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients.* 2020; 12(7): 2024.
- [55] Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a) - Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2019-2027.
- [56] Fras Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia (a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities. *Anatol J Cardiol.* 2020; 23: 60-69.
- [57] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(2): 133-144.
- [58] Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(5): 421-433.
- [59] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 244-255.
- [60] Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a). *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77: 1576-1589.

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2 DI NUOVA INSORGENZA: UNA METANALISI DI DATI INDIVIDUALI

BLOOD PRESSURE LOWERING AND RISK OF NEW-ONSET TYPE 2 DIABETES: AN INDIVIDUAL PARTICIPANT DATA META-ANALYSIS

Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. on behalf of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

The Lancet 2021; 398: 1803-1810

Introduzione

Il diabete colpisce circa il 9% della popolazione adulta mondiale, con una prevalenza in aumento in molte regioni. I pazienti diabetici hanno spesso una pressione arteriosa elevata e un rischio sproporzionatamente elevato di sviluppare malattie cardiovascolari. Sebbene il trattamento antipertensivo sia una strategia consolidata per la prevenzione di eventi micro- e macro-vascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 (DM2), tuttavia non è chiaro il suo beneficio nel prevenire l'insorgenza di questa patologia. Pertanto, resta da stabilire se la pressione arteriosa elevata sia un fattore di rischio modificabile per il rischio di diabete.

L'evidenza combinata derivante da studi di coorte suggerisce che ogni innalzamento di pressione sistolica di 20 mmHg è associato ad un rischio aumentato del 77% di DM2. [1] Tuttavia, la causalità di tale associazione rimane incerta poiché l'evidenza osservazionale è soggetta a confondenti e a causalità inversa. Anche quanto emerge da trial randomizzati e controllati [2-4] e dalle analisi di randomizzazione mendeliana [5] non è chiaro, poiché studi precedenti avevano un potere statistico insufficiente e non consideravano gli effetti potenzialmente opposti di diverse classi di farmaci antipertensivi sul rischio di DM2. Ad esempio, studi individuali hanno dimostrato che gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone potrebbero ridurre il rischio di DM2 di nuova insorgenza [6-9], mentre i diuretici potrebbero aumentare tale rischio [10, 11].

Di conseguenza, rimane incerto se l'effetto protettivo e gli eventi avversi associati ai farmaci antipertensivi siano dovuti alla riduzione della pressione arteriosa o a effetti *off-target* dei farmaci. Questa incertezza si riflette anche nelle linee guida cliniche che non forniscono raccomandazioni chiare sulla riduzione della pressione arteriosa, indotta o no da farmaci, come strategia per la prevenzione del DM2 [12-14].

Scopo di questa metanalisi era di valutare, utilizzando

i dati individuali tratti da importanti trial randomizzati e controllati sui trattamenti antipertensivi, l'effetto di queste terapie sul rischio di DM2 di nuova insorgenza e di stabilire gli effetti comparativi di cinque importanti classi di farmaci antipertensivi su questo rischio.

Metodi

È stata effettuata una metanalisi dei dati individuali dei singoli partecipanti in cui i dati sono stati aggregati per studiare l'effetto antipertensivo sul rischio di DM2 di nuova insorgenza. È stata anche eseguita una network metanalisi dei dati dei singoli partecipanti per esaminare gli effetti differenziali di cinque classi principali di farmaci antipertensivi sul rischio di DM2 di nuova insorgenza. Complessivamente, sono stati ottenuti da *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* (Oxford University, Oxford, UK) i dati di 22 studi condotti tra il 1973 e il 2008 [15, 16].

Sono stati inclusi tutti gli studi di prevenzione primaria e secondaria che utilizzavano una classe specifica o più classi di farmaci antipertensivi confrontati verso placebo o altre classi di farmaci antipertensivi e che avevano almeno 1.000 anni-persona di follow-up in ciascun braccio assegnato in modo random. Sono stati esclusi i partecipanti con una diagnosi nota di DM2 al basale e i trial condotti su pazienti con DM2 prevalente. Inoltre, come parte dell'analisi genetica complementare, sono stati utilizzati i dati da *UK Biobank* che aveva ottenuto il consenso informato dai partecipanti allo studio e l'approvazione dal suo Board istituzionale di revisione. Per la metanalisi è stato utilizzato il modello stratificato a rischi proporzionali di Cox, mentre per la network metanalisi sono stati impiegati modelli di regressione logistica per calcolare il rischio relativo (RR) nei confronti tra le diverse classi di farmaci.

Risultati

Nella metanalisi sono stati inclusi 145.939 partecipanti (88.500 [60,6%] uomini e 57.429 [39,4%] donne) da 19 trial randomizzati e controllati. Nella network metanalisi sono stati inclusi 22 trial. Dopo un follow-up mediano di 4,5 anni (intervallo interquartile [IQR] 2,0), a 9.883 partecipanti è stato diagnosticato il DM2 di nuova insorgenza. Il tasso di incidenza per lo sviluppo della malattia per 1000 anni-persona era 16,44 (IC 95% 16,01-16,87) nel gruppo di confronto e 15,94 (15,47-16,42) nel gruppo di intervento. La riduzione della pressione arteriosa sistolica di 5 mmHg ha ridotto dell'11% il rischio di DM2 in tutti gli studi (HR 0,89; 0,84-0,95). Non è stata rilevata alcuna eterogeneità significativa degli effetti del trattamento in base all'indice di massa corporea nell'analisi per sottogruppi.

L'analisi sugli effetti di cinque classi principali di farmaci antipertensivi ha mostrato che, rispetto al placebo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) (RR 0,84; 0,76-0,93) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (RR 0,84; 0,76-0,92) hanno ridotto il rischio di DM2 di nuova insorgenza, mentre l'uso di β -bloccanti (RR 1,48; 1,27-1,72) e di diuretici tiazidici (RR 1,20; 1,07-1,35) ha aumentato questo rischio; non è stato riscontrato alcun effetto con l'uso di calcioantagonisti (CCB) (RR 1,02 [0,92-1,13]). In un'analisi complementare che ha utilizzato la randomizzazione mendeliana, coerentemente con le evidenze risultanti dai trial randomizzati controllati, ogni riduzione di pressione sistolica di 5 mmHg geneticamente determinata, era associata a un rischio inferiore del 12% di DM2 (RR 0,88; 0,84-0,92). Inoltre, i risultati della randomizzazione mendeliana erano in linea con la network metanalisi di trial randomizzati e controllati, in cui è stata riscontrata una diminuzione del rischio con ACEI e ARB, effetto nullo con CCB, e aumento del rischio con β -bloccanti. L'evidenza genetica sui diuretici tiazidici non aveva un potere statistico adeguato per essere replicata.

Discussione

Precedenti evidenze osservazionali hanno mostrato associazioni contrastanti tra pressione sanguigna elevata e rischio di DM2 di nuova insorgenza. Allo stesso modo, l'evidenza risultante da precedenti studi di randomizzazione mendeliana, che hanno indagato l'effetto di una più elevata pressione sistolica geneticamente determinata sul DM2, era contraddittoria, probabilmente a causa della bassa potenza statistica [17-19]. Questi risultati incerti non hanno permesso di definire raccomandazioni chiare da parte delle Commissioni internazionali deputate alla predisposizione delle linee guida in merito alla adozione di una strategia antipertensiva, farmacologica o non farmacologica, mirata alla prevenzione dell'insorgenza del DM2 [12-14].

Il presente studio colma questo gap di evidenze, utilizzando i dati individuali dei singoli partecipanti provenienti da trial randomizzati controllati e determinando gli effetti per un grado fisso standardizzato di riduzione della pressione arteriosa. Sono emerse evidenze di un effetto preventivo dell'abbassamento della pressione arteriosa sul rischio di DM2 di nuova insorgenza, con una riduzione dell'11% di tale rischio ogni 5 mmHg in meno di pressione arteriosa sistolica. Interventi farmacologici consolidati, tuttavia, hanno mostrato effetti qualitativamente e quantitativamente diversi sul rischio, probabilmente a causa dei loro diversi effetti *off-target*, ad esempio gli ACEI e gli ARB hanno ottenuto esiti più favorevoli, rispetto alle altre classi. I risultati dei trial clinici randomizzati sono stati ampiamente confermati in analisi complementari indipendenti che hanno utilizzato dati genetici.

Quindi, in questo studio è stato dimostrato che la pressione arteriosa elevata è effettivamente un fattore di rischio modificabile per il DM2 di nuova insorgenza in persone senza una storia pregressa di questa patologia,

con una dimensione relativa dell'effetto simile a quella osservata nella prevenzione delle principali malattie cardiovascolari. L'evidenza sul collegamento tra riduzione della pressione arteriosa e diabete offre ai medici e ai responsabili delle politiche sanitarie l'opportunità di intervenire e modificare il rischio della malattia, ad esempio attraverso l'uso di farmaci antipertensivi appropriati o promuovendo comportamenti nello stile di vita utili per ridurre la pressione arteriosa, quali ad esempio mantenere un peso corporeo adeguato attraverso l'attività fisica e una dieta bilanciata.

Questi risultati hanno importanti implicazioni anche nel contesto clinico della prevenzione cardiovascolare, in cui gli interventi farmacologici ipoglicemizzanti risultano spesso deludenti e i trattamenti ipolipemizzanti possono aumentare essi stessi il rischio di DM2; quest'ultimo effetto, che è stato confermato anche dalle analisi genetiche, è considerato uno dei principali eventi avversi della terapia ipolipemizzante. Quindi, l'evidenza di un'associazione tra abbassamento della pressione arteriosa e riduzione del rischio di DM2, assume una rilevanza importante nell'ottica di una strategia clinica antipertensiva da attuare nelle popolazioni a rischio.

Infine, la network metanalisi ha mostrato che rispetto al placebo, i β -bloccanti e i diuretici tiazidici aumentano il rischio di DM2 di nuova insorgenza. Questo effetto avverso supporta le raccomandazioni che classificano tali agenti come a bassa priorità per il trattamento dell'ipertensione quando è presente un rischio di diabete o prediabete, in base al quadro clinico del paziente.

Sebbene siano sconosciute le vie biologiche attraverso le quali una pressione arteriosa elevata causa l'insorgenza di DM2, sono stati segnalati diversi potenziali meccanismi. Per esempio, l'insulino-resistenza, l'infiammazione vascolare e la disfunzione endoteliale, che tendono a precedere la manifestazione clinica del diabete, sono tutte conseguenze fisiopatologiche dell'ipertensione [20, 21]. L'insulino-resistenza potrebbe svolgere un ruolo centrale nell'interazione tra metabolismo e *pathway* cardiovascolari. Altre vie, come l'aumentata attivazione del sistema nervoso simpatico e l'infiammazione cronica che porta a disfunzione endoteliale, sono state indicate anche come link tra l'ipertensione e il rischio di diabete [22]. Da sottolineare, l'effetto delle classi di farmaci antipertensivi su questi fattori di mediazione è variabile e potrebbe spiegare i loro differenti effetti *off-target*. È stato anche dimostrato che l'inibizione del sistema renina-angiotensina riduce la concentrazione dei marcatori infiammatori, indipendentemente dall'azione di abbassamento della pressione arteriosa, contribuendo ad aumentare il loro effetto protettivo sul diabete [20, 23]. Altri meccanismi biologici plausibili per questo effetto protettivo sono il miglioramento della resistenza all'insulina attraverso la soppressione delle specie reattive dell'ossigeno [24].

Per i β -bloccanti e i diuretici tiazidici, sebbene non vi sia certezza sui *pathway* biologici del rischio connesso di DM2, gli studi hanno suggerito che le modificazioni nella secrezione di insulina e nel metabolismo dei carboidrati

con i β -bloccanti [25, 26] e la deplezione di potassio con i diuretici tiazidici [27] potrebbero svolgere un ruolo protettivo. Allo stesso modo, i CCB non hanno effetti noti su questi meccanismi di mediazione o potrebbero avere sequele fisiopatologiche aggiuntive che annullano il loro effetto di riduzione della pressione arteriosa [28]. Sono quindi necessari ulteriori studi sperimentali per indagare questi e altri possibili meccanismi. Inoltre, dimostrando che il rischio di diabete può essere modificato con farmaci che non hanno come target l'iperglicemia, questo studio incoraggia la ricerca futura per identificare ulteriori bersagli molecolari per la prevenzione del diabete.

Referenze

- [1] Emdin CA, et al. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 1552-1562.
- [2] Fletcher AE. Adverse treatment effects in the trial of the European working party on high blood pressure in the elderly. *Am J Med.* 1991; 90: S42-44.
- [3] Savage PJ, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 741-751.
- [4] Roumie CL, et al. Blood pressure control and the association with diabetes incidence: results from the SPRINT randomized trial. *Hypertension.* 2020; 75: 331-338.
- [5] Sun D, et al. Type 2 Diabetes and hypertension. *Circ Res.* 2019; 124: 930-937.
- [6] Jandeleit-Dahm KAM, et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens.* 2005; 23: 463-473.
- [7] Gillespie EL, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2261-2266.
- [8] Abuissa H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 821-826.
- [9] Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 487-496.
- [10] Zhang X, et al. Association of thiazide-type diuretics with glycemic changes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Hypertens.* 2016; 18: 342-351.
- [11] Elliott WJ, et al. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369: 201-207.
- [12] de Boer IH, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1273.
- [13] Cosentino F, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41: 255-323.
- [14] NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Accessed June 28, 2020.
- [15] Canoy D, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on long-term blood pressure reduction: an individual patient-level data meta-analysis of 352,744 Participants from 51 largescale randomised clinical trials. *MedRxiv.* 2021; published online Feb 23.
- [16] Rahimi K, et al. Investigating the stratified efficacy and safety of pharmacological blood pressure-lowering: an overall protocol for individual patient-level data meta-analyses of over 300 000 randomised participants in the new phase of the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). *BMJ Open.* 2019; 9: e028698.
- [17] Sun D, et al. Type 2 Diabetes and hypertension. *Circ Res.* 2019; 124: 930-937.
- [18] Aikens RC, et al. Systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomization study. *Diabetes.* 2017; 66: 543-550.
- [19] Zhu Z, et al. Causal associations between risk factors and common diseases inferred from GWAS summary data. *Nat Commun.* 2018; 9: 1-12.
- [20] Chamarthi B, et al. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens.* 2011; 24: 1143-1148.
- [21] Petrie JR, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018; 34: 575-584.
- [22] Ferrannini E, et al. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet.* 2012; 380: 601-610.
- [23] Ridker PM, et al. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. *Hypertension.* 2006; 48: 73-79.
- [24] Dandona P, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 20-27.
- [25] Pollare T, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ.* 1989; 298: 1152-1157.
- [26] Sarafidis PA, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM.* 2006; 99: 431-436.
- [27] Zillich AJ, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension.* 2006; 48: 219-224.
- [28] Mears D. Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca(2+)channels. *J Membr Biol.* 2004; 200: 57-66.

TERAPIE ANTI COVID-19 NEI PAZIENTI NON OSPEDALIZZATI

COVID-19 THERAPEUTICS FOR NONHOSPITALIZED PATIENTS

Gandhi RT, Malani PN, del Rio C
JAMA 2022; 327(7): 617-618

Nelle terapie per i pazienti COVID-19 non ospedalizzati sono stati compiuti progressi sostanziali, ma la fornitura e l'accesso a questi trattamenti sono ancora limitati.

Questo "punto di vista" riassume le terapie attualmente disponibili per i pazienti non ospedalizzati nel contesto della variante Omicron, comprese le indicazioni per un'allocatione equa.

I pazienti con COVID-19 lieve o moderato presentano sintomi respiratori e sistemici ma non ipossia, tachipnea o altre complicazioni che richiedono il ricovero in ospedale. Durante questa fase iniziale della patologia, in cui si verifica la replicazione del virus, possono essere utilizzate terapie antivirali per prevenire la progressione della sintomatologia, l'ospedalizzazione e la morte.

Gli antivirali prendono di mira diverse fasi del ciclo di vita di SARS-CoV-2. Gli anticorpi monoclonali si legano alla proteina spike virale, prevenendo il legame e l'ingresso nelle cellule.

Nirmatrelvir/ritonavir inibiscono la proteasi principale di SARS-CoV-2 che scinde le poliproteine virali in proteine non strutturali essenziali per la replicazione. Molnupiravir e remdesivir prendono di mira la replicazione dell'RNA di SARS-CoV-2: il primo induce la mutagenesi dell'RNA, portando a un virus che non è in grado di replicarsi e il secondo è un profarmaco nucleotidico che inibisce l'RNA polimerasi virale.

A causa delle mutazioni nella proteina spike virale della variante Omicron, la maggior parte degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 attualmente disponibili ha un'attività ridotta.

Si prevede invece che nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir e molnupiravir, che colpiscono regioni virali più conservate, rimarranno attivi contro Omicron.

Opzioni di trattamento nell'era Omicron

Sotrovimab. Negli Stati Uniti sono attualmente autorizzati tre prodotti anticorpali monoclonali anti-spike per il trattamento dei pazienti ad alto rischio, non ospedalizzati, con COVID-19 da lieve a moderato, entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi: bamlanivimab più etesevimab, casirivimab più imdevimab e sotrovimab.

Uno studio preliminare di laboratorio, non sottoposto a revisione paritaria, ha dimostrato una marcata riduzione dell'attività di bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab contro Omicron; al contrario, sotrovimab è rimasto attivo [1].

Di conseguenza, le linee guida del *National Institute of Health* (NHI) per il trattamento del COVID-19 raccomandano, nelle aree con elevata prevalenza di Omicron, l'u-

tilizzo di sotrovimab e non di bamlanivimab/etesevimab o casirivimab/imdevimab [2].

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®, commercializzato anche in Italia; in forma di compresse; ndt). Nirmatrelvir è co-formulato con ritonavir per inibire il metabolismo di nirmatrelvir da parte del CYP3A e raggiungere livelli terapeutici. In uno studio di fase 2/3, 2.246 partecipanti non ospedalizzati con COVID-19, che erano ad alto rischio di progressione ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere nirmatrelvir/ritonavir o placebo [3]. Nei partecipanti che hanno ricevuto nirmatrelvir/ritonavir si è osservata una riduzione dell'88% dell'ospedalizzazione o della morte rispetto al gruppo placebo: 8 su 1039 (0,8%) nel gruppo nirmatrelvir/ritonavir vs 66 su 1.046 (6,3%) nel gruppo placebo. Il 22 dicembre 2021 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rilasciato l'autorizzazione all'uso di emergenza di nirmatrelvir/ritonavir per il trattamento del COVID-19 da lieve a moderato negli adulti e nei pazienti pediatrici (età ≥12 anni e peso ≥40 kg) che sono ad alto rischio di progressione e si trovano entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi.

Poiché il ritonavir inibisce il CYP3A alterando il metabolismo di molti altri farmaci, nirmatrelvir/ritonavir non deve essere somministrato con principi attivi come amiodarone (e molti altri farmaci antiaritmici), rifampicina o rivaroxaban. Altri farmaci, come gli inibitori della calcineurina, potrebbero richiedere una riduzione della dose o uno stretto monitoraggio. I farmaci come le statine possono essere invece temporaneamente sospesi. Prima di prescrivere nirmatrelvir/ritonavir a pazienti che assumono altre terapie, i medici devono consultarsi con farmacisti esperti per valutare le possibili interazioni farmacologiche.

Remdesivir. Remdesivir è approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con COVID-19 ospedalizzati. In un trial randomizzato, 562 pazienti con COVID-19 non ospedalizzati che presentavano almeno un fattore di rischio per la progressione della malattia, sono stati assegnati in modo casuale, entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, a remdesivir o placebo per via endovenosa per tre giorni consecutivi [4]. Nei partecipanti che hanno ricevuto remdesivir si è osservato un rischio ridotto di ospedalizzazione rispetto al placebo: 2 su 279 (0,7%) nel gruppo remdesivir e 15 su 283 (5,3%) nel gruppo placebo. Non ci sono stati decessi nei due gruppi.

Sulla base di questi risultati, le linee guida per il trattamento del COVID-19 del *NIH and Infectious Diseases Society of America* suggeriscono remdesivir come opzione per i pazienti ad alto rischio, non ospedalizzati, che si trovano entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi [2, 5]. L'utilizzo di remdesivir nei pazienti non ospedalizzati è attualmente *off-label*.

Molnupiravir. (Non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art. 5.2 del DL 219/2006; in forma di capsule; ndt) In uno studio di fase 3, 1.433 adulti

non ospedalizzati, con COVID-19 da lieve a moderato, che avevano almeno 1 fattore di rischio per la malattia grave e che erano entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere molnupiravir o placebo 2 volte al giorno per 5 giorni [6]. Nell'analisi finale, i partecipanti che hanno ricevuto molnupiravir hanno mostrato una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazione o morte rispetto al gruppo placebo (6,8% e 9,7%, rispettivamente). Questa efficacia è stata inferiore rispetto a quella osservata in un'analisi intermedia; le ragioni di questa differenza sono tuttora da chiarire.

A causa del suo meccanismo di azione, sono emersi dubbi teorici sul fatto che molnupiravir possa causare mutazioni nel DNA umano [7] o accelerare lo sviluppo di nuove varianti virali. La FDA ha concluso che il farmaco ha "un basso rischio di genotossicità" ma richiede al produttore di sviluppare un processo per valutare i database genomici per nuove varianti virali.

Il 23 dicembre 2021, la FDA ha rilasciato l'autorizzazione all'uso di emergenza di molnupiravir per il trattamento di adulti con COVID-19 da lieve a moderato, ad alto rischio di progressione ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, ma solo se altre opzioni terapeutiche auto-

rizzate non sono "accessibili o clinicamente appropriate". Molnupiravir non è raccomandato in gravidanza e non è autorizzato per i bambini. La FDA raccomanda alle persone in età fertile l'utilizzo di contraccettivi durante il trattamento e per 4 giorni dopo l'ultima dose e, per gli uomini in età fertile sessualmente attivi con donne in età fertile, l'utilizzo di contraccettivi durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Come si confrontano le terapie ambulatoriali?

Ciascuna delle nuove terapie presenta potenziali vantaggi e svantaggi (Tabella 1).

Per la maggior parte dei soggetti nirmatrelvir/ritonavir verrà utilizzato per la sua maggiore efficacia e per la comodità della somministrazione orale (Tabella 2). Tuttavia ci saranno dei casi in cui nirmatrelvir/ritonavir non dovrà essere utilizzato a causa di potenziali interazioni farmacologiche gravi. In quei pazienti la scelta migliore sarebbe l'uso di sotrovimab. Se quest'ultimo non è disponibile, remdesivir rappresenta l'opzione valida successiva.

Il vantaggio principale di remdesivir è la grande disponibilità del farmaco in questo momento; lo svantaggio principale è la necessità di infusione endovenosa per tre giorni consecutivi. L'utilizzo di remdesivir è particolar-

Tabella 1 Confronto tra le opzioni di trattamento per pazienti non ospedalizzati ad alto rischio con COVID-19 da lieve a moderato.

	Nirmatrelvir/ritonavir [8]	Sotrovimab [9]	Remdesivir [1]	Molnupiravir [2]
Efficacia (prevenzione ospedalizzazione o decesso)	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione del rischio assoluto: 6,3% -->0,8% Riduzione del rischio relativo: 88% NNT: 18 	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione del rischio assoluto: 7% -->1% Riduzione del rischio relativo: 85% NNT: 17 	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione rischio assoluto: 5,3% -->0,7% Riduzione rischio relativo: 87% NNT: 22 	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione del rischio assoluto: 9,7% -->6,8% Riduzione del rischio relativo: 30% NNT: 35
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> Altamente efficace Regime orale Ritonavir sicuro in gravidanza (evidenze da studi) 	<ul style="list-style-type: none"> Altamente efficace Anticorpi monoclonali tipicamente sicuri in gravidanza Poche/nessuna interazione farmacologica 	<ul style="list-style-type: none"> Altamente efficace Studiato in gravidanza Poche/nessuna interazione farmacologica 	<ul style="list-style-type: none"> Regime orale Interazioni farmacologiche non previste
Svantaggi	<ul style="list-style-type: none"> Interazioni farmaco-farmaco 	<ul style="list-style-type: none"> Richiede infusione EV seguita da 1h di osservazione 	<ul style="list-style-type: none"> Richiede infusione EV per 3 gg consecutivi 	<ul style="list-style-type: none"> Bassa efficacia Preoccupazione: mutagenicità Non raccomandato in gravidanza/nei bambini

NNT: Number needed to treat; EV: endovenosa.

Tabella 2 Terapie ambulatoriali e potenziali popolazioni di pazienti.

Terapia	Esempi di popolazioni di pazienti
Nirmatrelvir, 300 mg, più ritonavir 100 mg, oralmente due volte al giorno per 5 giorni: Somministrare il prima possibile ed entro 5 gg dall'esordio dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> Paziente che non assume farmaci interagenti
Sotrovimab, 500 mg, infusione endovenosa. Somministrare il prima possibile ed entro 10 gg dall'esordio dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> Paziente che assume farmaci che interagiscono con nirmatrelvir-ritonavir Paziente in grado di recarsi in una struttura sanitaria
Remdesivir infusione EV, 200 mg (giorno 1) e 100 mg (giorni 2 e 3). Somministrare il prima possibile ed entro 7 gg dall'esordio dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> Paziente in struttura sanitaria o con servizio di infusione a domicilio
Molnupiravir, 800 mg, oralmente due volte al giorno per 5 giorni. Somministrare il prima possibile ed entro 5 gg dall'esordio dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> Paziente adulto non in grado di essere trattato con una delle opzioni indicate sopra Non incinta (se somministrato durante la gravidanza processo decisionale condiviso)

mente adatto al paziente che si trova in un ambiente sanitario controllato o a una persona per la quale si possono organizzare servizi di infusione a domicilio. Se nessuna di queste opzioni è accessibile o appropriata, può essere prescritto molnupiravir con le precauzioni sopra esposte.

Trattamento per bambini e donne in gravidanza

Remdesivir è stato utilizzato in gravidanza e non sono emersi problemi di sicurezza. Gli anticorpi monoclonali sono generalmente considerati sicuri durante la gravidanza. Non ci sono dati sulla somministrazione di nirmatrelvir durante la gravidanza, ma ritonavir (il suo booster farmacologico) è considerato sicuro sulla base dell'uso estensivo come trattamento per l'HIV. Molnupiravir non è raccomandato durante la gravidanza.

Nirmatrelvir/ritonavir e sotrovimab sono autorizzati per i bambini a partire dai 12 anni di età, con un peso uguale o superiore a 40 kg. Remdesivir è approvato per il trattamento di bambini ospedalizzati, di età uguale o superiore a 12 anni, che pesano 40 kg o più ed è autorizzato per il trattamento di bambini di età inferiore a 12 anni che pesano almeno 3,5 kg. Molnupiravir non deve essere usato nei bambini.

Allocazione dei trattamenti quando la richiesta è superiore alla disponibilità

Poiché l'attuale offerta di opzioni di trattamento ambulatoriale è ampiamente superata dalla domanda, in che modo i medici e i servizi sanitari potrebbero massimizzare i benefici delle nuove terapie? In un contesto di disponibilità insufficiente, i pazienti che presentano un rischio più alto di malattia grave devono avere la priorità. Le linee guida del NIH per il trattamento del COVID-19 hanno proposto uno schema di priorità da utilizzare quando ci sono limiti logistici o di fornitura [2].

Tuttavia, quando il numero dei pazienti ad alto rischio di malattia grave supera la disponibilità dei trattamenti potrebbero essere necessari altri approcci, come le lotterie. La distribuzione delle terapie dovrebbe essere attivamente monitorata e adeguata per assicurare un utilizzo equo (ad esempio, non devono essere escluse le persone vulnerabili o svantaggiate). In caso di ritorno a una disponibilità sufficiente, i trattamenti devono essere estesi ad una popolazione più ampia.

Direzioni future

Gli interrogativi più rilevanti per ottimizzare il trattamento del COVID-19 nei pazienti non ospedalizzati sono ancora in attesa di risposte.

Qual è il beneficio delle terapie nei pazienti a rischio minore, come quelli che incorrono nell'infezione dopo il vaccino? Gli studi qui riassunti sono stati condotti su individui non vaccinati prima dell'emergenza della variante Omicron. È probabile che il beneficio del trattamento sia inferiore nei pazienti non ad alto rischio di progressione verso una malattia grave.

Qual è il ruolo della terapia combinata? Ad oggi le tera-

pie sono state valutate come agenti singoli e si teme che possa emergere una resistenza virale, in particolare nei pazienti gravemente immunocompromessi che potrebbero avere una replicazione prolungata di SARS-CoV-2. È necessario monitorare l'insorgere di resistenza tra i pazienti che ricevono monoterapie insieme a studi che valutino le combinazioni antivirali.

Il trattamento di SARS-CoV-2 previene la trasmissione e la terapia precoce riduce i postumi acuti dell'infezione? Poiché le terapie antivirali sono più efficaci se utilizzate precocemente, l'accesso ai test SARS-CoV-2 deve essere ampliato insieme ai sistemi per offrire rapidamente una terapia. Inoltre deve essere assicurata un'equa distribuzione di questi farmaci salva-vita, non solo nei Paesi ricchi ma in tutto il mondo. La necessità di un approccio globale è evidente per i vaccini, ma dovrebbe esserlo anche per la diagnostica e le terapie. Le infezioni con morbilità e mortalità globali devono essere affrontate con una risposta globale e coordinata. Questo principio deve essere applicato al COVID-19, ma anche a future strategie pandemiche che siano proattive, basate su evidenze e guidate da un focus sull'interconnessione, l'equità e la giustizia.

Referenze

- [1] Planas D, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2022; 602(7898): 671-675.
- [2] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed January 10, 2022.
- [3] US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed January 10, 2022.
- [4] Gottlieb RL, et al. GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022; 386(4): 305-3015.
- [5] Infectious Diseases Society of America. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed January 10, 2022.
- [6] Jayk Bernal A, et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *Engl J Med*. 2022; 386(6): 509-520.
- [7] Zhou S, et al. β -d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis*. 2021; 224(3): 415-419.
- [8] Gandhi RT, et al. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(18): 1757-1766.
- [9] Gupta A, et al. COMET-ICE Investigators. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021; 385(21): 1941-1950.



SICUREZZA POST-MARKETING DEI VACCINI ANTI-COVID-19: UNA PANORAMICA SULLE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI REAZIONI AVVERSE RACCOLTE IN VENETO

Post-marketing safety of the Anti-COVID-19 Vaccines: A Comprehensive Overview of the Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Collected in Veneto

Maria Tracco, Francesco Schievano, Marilisa Giustina Stano, Ugo Moretti

Stage svolto presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto Nord Est d'Italia - Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

Keywords

Anti-COVID-19 vaccine
Pharmacovigilance
Data base of spontaneous reports
Reaction to vaccination
AIFA national pharmacovigilance network

Abstract

Background In the current SARS-CoV-2 pandemic context, anti-COVID-19 vaccination has proven to be a valid tool against COVID-19. Several anti-COVID-19 vaccines have assessed to be both safe and effective. In many countries, their widespread deployment has allowed many governments to effectively limit the spread of SARS-CoV-2. However, like any other medicinal product, any anti-COVID-19 vaccine potentially could cause ADRs (Adverse Drug Reactions) in individuals who are inoculated with. Generally, such ADRs are usually mild, but sometimes a severe event can occur. All anti-COVID-19-vaccine-related ADRs, whether serious or not, should be reported through the national spontaneous reporting system, which represents one of the most important tools for the post-marketing surveillance of ADRs caused by drugs and vaccines. In Italy, spontaneous ADRs reports are initially collected by Local Pharmacovigilance Officers, who work in local healthcare structures. All reports are then forwarded to and stored in the National Pharmacovigilance Network (RNF, Rete Nazionale di Farmacovigilanza), the national pharmacovigilance database. Finally, data collected through the spontaneous reporting system are routinely evaluated by the Regional Pharmacovigilance Centres and by the Italian Medicine Agency (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). The present work was carried out at the Regional Pharmacovigilance Centre of Veneto (CRFV, Centro Regionale di Farmacovigilanza) during the initial and consolidation phases of the vaccination campaign in Italy.

Objective To investigate the trend of spontaneous reporting of anti-COVID-19-vaccine-related ADRs collected in Veneto between December 27th, 2020 and May 31st, 2021.

Methods Both a descriptive and observational approach were used to provide a comprehensive overview of anti-COVID-19-vaccine-related safety reports. Data were retrieved from the RNF database through VigiSegn, a data warehousing application specifically designed and developed by the IT team of the CRFV Veneto for the analysis of RNF pharmacovigilance data.

Results The collection, description, and observation according to statistical survey techniques, of the enormous number of reports (12370) of anti-COVID-19 vaccinations received by the Veneto

CRFV, during the months investigated in this work, allowed to detect the general trends by distinct selection criteria. Among the different brand investigated, the common finding of higher percentages of reports for the female sex was observed. A different age distribution of the reports also emerged: it was higher in the working age groups than in the elderly. Furthermore, observing the monthly reporting, we note an over reporting at the beginning of the introduction of vaccines on the market, an expected phenomenon, anyway the distribution of the different types of ADR's remains significant and persists. Finally, for the brands examined there was a prevalence of ADRs that can be connected to certain SOCs (System Organ Class) rather than others. The different vaccines showed similar ADRs related to pain in the musculoskeletal systems, the onset of fever or malaise in general; conversely, differences between vaccine were observed in the prevalence of problems affecting the vascular or nervous system. However, no discrepancies were found in the levels of severity and outcomes.

Conclusions The present study allows for an important overview of ADRs reports for anti-COVID-19 vaccines. Interesting observations emerged from the trends in reports relating to sex and age groups and from the comparison of ADRs relating to SOCs, outcomes or severity crossed with data for various brands. Our findings identify aspects of interest and possible hypotheses based on statistical trends analysed for subsequent experimental studies.

Introduzione

Contesto generale dell'epidemia da COVID-19

L'attuale condizione di pandemia da SARS-CoV-2 che ha colpito l'intero pianeta, originata dalla città di Wuhan nella regione cinese di Hubei, a partire da dicembre 2019, ha posto sfide epocali alle varie istituzioni politico-economiche, ma innanzitutto alla scienza [1].

SARS-CoV-2 è il settimo coronavirus noto per infettare l'uomo; SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 possono essere associati a gravi malattie polmonari. I primi casi di COVID-19 sono stati collegati al mercato Huanan di Wuhan; è possibile che in questa località fosse presente una fonte animale che ospitava coronavirus di pipistrello simili a SARS-CoV-2, probabilmente *Rhinolophus affinis*. Pertanto, è ipotizzabile che un progenitore di SARS-CoV-2 abbia avuto un salto di specie nell'uomo, acquisendo adattamenti genomici, che descrivono la trasmissione da uomo a uomo, in modo idoneo a far decollare la pandemia da un cluster originario sufficientemente grande.

Se l'iniziale diffusione dell'epidemia appariva circosccrivibile con misure di contenimento e tracciamento già sperimentate per SARS-CoV e MERS-CoV, ben presto le caratteristiche di trasmissibilità e letalità della malattia hanno dato una misura della portata storica della deriva sanitaria a cui la diffusione del nuovo virus avrebbe dato corso. Infatti, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) nel "Global Health Statistics 2021" ha stimato che la pandemia di COVID-19 rappresenta l'evento imprevisto più devastante nel settore sanitario mondiale [2].

Al 1° maggio 2021, sono stati segnalati in tutto il mondo 153 milioni di nuovi decessi per coronavirus e 3,2 milioni di decessi correlati. Nella regione delle Americhe e nella regione europea si sono registrati oltre i 3/4 dei casi segnalati, mentre nella regione del sud-est asiatico oltre l'86% dei casi segnalati è stato attribuito all'India. La COVID-19 è diventata una delle principali cause di morte in tutto il mondo, portando anche indirettamente a un numero considerevole di decessi aggiuntivi in singole nazioni o regioni, dove ha ridotto l'aspettativa di vita in molti paesi, con un impatto a lungo termine ancora sconosciuto. Inoltre, l'OMS ha sottolineato come la pandemia abbia amplificato negativamente gli effetti dei determinanti sociali, politici, economici, di genere e di altro tipo preesistenti all'interno dei singoli Paesi, rendendo necessari, in alcuni casi, interventi mirati in ambito sanitario [3].

La ricerca biomedica mondiale si è interessata allo sviluppo di una forma di immunizzazione attraverso i vaccini, al fine di ridurre l'incidenza della malattia COVID-19 particolarmente grave o per alleviarne i sintomi. Le complicanze più gravi sono dovute dalla polmonite atipica bilaterale, che colpisce chi presenta sintomi più acuti, spesso associati a particolari manifestazioni trombotiche.

Scoperta, sviluppo e approvazione delle Agenzie di Regolatorie, dei vaccini anti-COVID-19

Studi biochimici strutturali hanno chiaramente evidenziato che, SARS-CoV-2 ha un dominio RBD (Receptor-Binding Domain) che si lega con alta affinità al recettore ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme2) nell'uomo, tramite la proteina Spike che consente un legame ottimale [4]. Sia Big-Pharma che istituzioni finanziate con fondi pubblici, hanno iniziato una sorta di corsa contro il tempo per mettere a punto e completare fasi di sperimentazione clinica, iniziate nella primavera del 2020 e concluse nell'inverno del 2020. GlaxoSmithKline, Merck e Sanofi, le tre più grandi aziende produttrici di vaccini, hanno ceduto il passo nella corsa alla scoperta e produzione del vaccino contro il Coronavirus a BioNTech a Moderna e Novavax, aziende più piccole ma in crescita sul fronte delle biotecnologie. La sorpresa è stata la svolta biotecnologica di Pfizer, che è riuscita a superare i suoi concorrenti agganciando BioNTech, che aveva il *background* più innovativo per il vaccino più importante del secolo. Anche AstraZeneca e Johnson & Johnson con vaccini costruiti su tecnologie consolidate su un modello a DNA e vettori adenovirali hanno cercato di conquistare una buona quota di mercato. Il motore di questa rivoluzione farmaceutica è rappresentato dalla tecnologia e dall'innovazione apportate alla molecola di RNA messaggero (mRNA). L'utilizzo dell'mRNA inserito in un vettore liposomiale sintetico e impiegato come stampo per la produzione nella cellula ospite della proteina di interesse antigenico, vede come madrina la scienziata biochimica ungherese Katalin Karikò, che ideò già negli anni Novanta un'innovativa terapia genica basata sull'mRNA, che apparve allora apprezzabile ma stravagante. L'utilizzo dell'mRNA a fini terapeutici, infatti, genera il problema dello sviluppo di reazioni infiammatorie da parte dell'organismo. Tuttavia, la successiva scoperta della possibilità di evitare la risposta infiammatoria modificando i nucleosidi dell'mRNA, non trovò conferma nel mondo accademico; quel progetto pionieristico fu accolto dalla nascente BioNTech [5].

Gli studi sui vaccini anti-COVID-19 hanno portato in meno di un anno, nel dicembre 2020, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per un primo prodotto a mRNA: il vaccino COMIRNATY, della società BioNTech/Pfizer. Subito dopo, nel gennaio 2021, l'EMA ha concesso una seconda autorizzazione condizionata al vaccino a mRNA prodotto da MODERNA. Il processo di sviluppo ha conosciuto un'accelerazione senza precedenti a livello globale, anche se non è stata persa alcuna fase della *pipeline*. In Europa, quando un'azienda farmaceutica ritiene di essere in grado di dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia di un prodotto, per una specifica indicazione terapeutica, presenta una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio all'EMA [6]. Solo dopo l'approvazione dell'EMA e l'autorizzazione della Commissione Europea, l'azienda avvia il processo di produzione su larga scala.

Nell'Unione Europea (UE), un vaccino per essere approvato deve essere sottoposto a test rigorosi e a una solida valutazione scientifica da parte delle autorità regolatorie. L'EMA ha valutato i vaccini anti-COVID-19 secondo gli stessi standard (regole, procedure e protocolli) utilizzati per autorizzare qualsiasi altro farmaco o vaccino. In caso di revisione continua o autorizzazione condizionale, tali procedure si svolgono in tempi più rapidi e modalità molto più agili del normale [7]. I regolatori utilizzano questo strumento se, il beneficio della disponibilità immediata di un farmaco, supera chiaramente il rischio, non essendo disponibili tutti i dati. L'autorizzazione condizionata si basa infatti su dati meno completi di quelli richiesti per una "normale" procedura di approvazione e commercializzazione. Tuttavia, una volta concessa, le aziende sono obbligate a fornire dati aggiuntivi, entro determinate scadenze per confermare che i benefici continuano a superare eventuali rischi. Un'autorizzazione condizionata, d'altro canto, rappresenta a tutti gli effetti un'autorizzazione formale: nel caso dei vaccini anti-COVID-19, riguardante i lotti prodotti per l'UE è stato lo strumento più appropriato per garantire l'accesso a un vaccino a tutti i cittadini europei e contemporaneamente sostenere le campagne di vaccinazione di massa. Un'autorizzazione condizionata non è un'autorizzazione all'uso di emergenza che alcuni paesi hanno utilizzato per i vaccini anti-COVID-19 (ad es. gli Stati Uniti o il Regno Unito); quest'ultima consente in situazioni di urgenza l'uso temporaneo di un medicinale non autorizzato, senza concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto.

La campagna di vaccinazione in Italia, finalizzata a prevenire gli effetti più gravi della malattia e a promuovere l'immunizzazione della popolazione per SARS-CoV-2, è ini-

ziata il 27 dicembre 2020 dopo l'approvazione da parte dell'EMA del primo vaccino anti-COVID-19, COMIRNATY, di Pfizer-BioNTech, avvenuta in data 21 dicembre 2020; ed AIFA ne ha concesso l'autorizzazione il 22 dicembre 2020.

Il vaccino MODERNA anti-COVID-19 è stato autorizzato dall'EMA il 6 gennaio 2021; e dall'AIFA il 7 gennaio 2021. VAXZEVRIA, il vaccino di AstraZeneca, è stato autorizzato dall'EMA il 29 gennaio 2021; e dall'AIFA il 30 gennaio 2021. Il vaccino anti-COVID-19 di JANSSEN è il quarto vaccino autorizzato dall'EMA l'11 marzo 2021; e dall'AIFA il 12 marzo 2021 [8].

Da gennaio 2021, come previsto dall'art. 3 del D. Lgs 2/2021, è stata istituita l'Anagrafe Nazionale Vaccini. Quotidianamente, Regioni e Province Autonome inseriscono i dati relativi alle somministrazioni di massa dei vaccini anti-COVID-19 e li inviano all'ISS, al fine di monitorare l'attuazione del Piano Strategico Nazionale e di gestire il *dashboard* pubblico, con lo scopo di supportare le attività di sorveglianza immunologica e farmaco-epidemiologica [9].

Obiettivo del presente progetto di stage, è stato indagare l'andamento delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) correlate ai vaccini anti-COVID-19 raccolte in Veneto dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021. Tutte le ADR correlate ai vaccini anti-COVID-19, gravi o meno, sono state acquisite attraverso il sistema nazionale di segnalazione spontanea, che rappresenta uno degli strumenti più importanti per la sorveglianza post-marketing dei farmaci e dei vaccini.

Metodi

Come lavora la Farmacovigilanza

Le segnalazioni spontanee di ADR sono un'importante fonte di informazioni per le attività di farmacovigilanza, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme legati all'uso dei farmaci o vaccini in modo da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti [10].

La normativa europea in materia di farmacovigilanza chiede, a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini, di segnalare eventuali sospette ADR: gravi e non gravi, note e non note. Il D.M. 30 aprile 2015 ha definito i termini entro i quali gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA sospette reazioni avverse da farmaci o vaccini. In particolare, le sospette ADR devono essere segnalate entro due giorni, da quando il medico o l'operatore sanitario ne sono venuti a conoscenza. La tempistica della segnalazione scende a 36 ore nel caso di ADR da farmaci biologici, compresi i vaccini [11].

Il sistema italiano di farmacovigilanza prevede che in ogni struttura sanitaria locale (circa 320 in Italia) sia presente una persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Il suo compito è raccogliere le segnalazioni di sospette ADR, controllarle e caricarle nella RNF entro sette giorni dalla loro ricezione. Queste segnalazioni vengono analizzate sia dai Centri Regionali di Farmacovigilanza che dall'AIFA. Successivamente vengono trasmesse a EudraVigilance e a VigiBase (rispettivamente la rete di farmacovigilanza europea e mondiale di cui RNF fa parte) [12].

Strumenti usati in Farmacovigilanza

Per aumentare l'efficienza nella raccolta e gestione delle segnalazioni di reazioni avverse, è stata recentemente progettata e implementata per il sistema di farmacovigilanza italiano un'applicazione web, denominata VigiFarmaco. Attraverso VigiFarmaco, una segnalazione spontanea può essere compilata online sia dagli operatori sanitari che dai cittadini attraverso diversi moduli *user-friendly*. Queste segnalazioni spontanee di ADR sono prima validate dal responsabile locale di farmacovigilanza, poi vengono esaminate e valutate dai Centri Regionali. VigiFarmaco fornisce supporto anche in questa fase, rappresentando una piattaforma informatica molto utile per i supervisori di farmacovigilanza.

VigiCovid, similmente a VigiFarmaco, è una *web-app* dedicata ai vaccini anti-COVID-19. Si tratta di un'applicazione della Regione Veneto, sviluppata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza di Verona. VigiCovid consente a tutti i cittadini del territorio regionale di segnalare facilmente, anche tramite cellulare, gli eventi avversi osservati a seguito della vaccinazione contro la COVID-19.

VigiSegn è una piattaforma informatica estremamente innovativa che il CRFV Veneto ha sviluppato per consentire agli operatori di estrarre dati complessi dal database, provenienti sia da VigiFarmaco o VigiCovid, ma anche dalla RNF per le segnalazioni di competenza veneta. L'interfaccia è composta da diversi strumenti di interrogazione dati, con cui gli esperti IT dell'applicazione e gli analisti possono recuperare le informazioni di interesse. Strumenti informatici estraggono informazioni tramite *query* libere sull'intero database; OLAP (*On-Line Analytical Processing*) è la componente tecnologica di base che esamina grandi quantità di dati, in modo piuttosto complesso. VigiSegn attraverso le interfacce Finder e Saiku Analytics, consente di estrarre dati in formato Excel CVS, o di creare direttamente grafici nella selezione di specifiche *query*. La codifica standardizzata e armonizzata a livello mondiale di questi dati tramite MedDRA, permette alle autorità sanitarie e all'industria farmaceutica di scambiare e analizzare i dati relativi all'uso sicuro dei prodotti medici. Il MedDRA (Dizionario Medico per le Attività Regolatorie), sviluppato dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH), è una terminologia medica utilizzata per classificare le informazioni sugli eventi avversi associati all'uso di farmaci, biofarmaci e altri prodotti medici [13]. I termini MedDRA sono organizzati in una gerarchia su 5 livelli: il livello SOC (*System Organ Class*) include i termini più generali; il livello LLT (*Low Level Terms*) include terminologie più specifiche. Tra SOC e LLT ci sono tre livelli intermedi: HLGT (*High Level Group Terms*), HLT (*High Level Terms*) e PT (*Preferred Terms*). La codifica delle ADR tramite MedDRA è di notevole interesse nell'analisi dei report, la rapida individuazione dei problemi associati ai trattamenti farmacologici rende possibile raggruppare casi simili descritti in modi diversi, secondo livelli gerarchici [14].

Sorgente dei dati e sviluppo del Progetto di lavoro

Lo scopo principale della segnalazione spontanea è l'identificazione di segnali, cioè potenziali combinazioni farmaco-ADR non ancora note. L'aumento del numero delle segnalazioni negli anni ha reso necessario aggiungere alla valutazione caso per caso, modalità di *data mining* basate sul principio della disproporzionalità. Tali metodi, misurano l'aumento delle segnalazioni di un evento avverso per un determinato farmaco rispetto allo stesso evento per tutti gli altri farmaci. L'RNF non genera calcoli automatici di questo tipo. Per introdurre questo tipo di calcolo, e più in generale per facilitare l'analisi dei dati provenienti dalla RNF, gli esperti IT del CRFV del Veneto hanno da tempo sviluppato l'applicazione VigiSegn. L'utilizzo di questa applicazione si è rivelata utile anche nello sviluppo del presente progetto.

Per estrarre le informazioni vengono utilizzati filtri di dati che individuano l'area geografica di interesse, in questo caso la Regione Veneto, il periodo di interesse, nella fattispecie dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021, ed infine la selezione della Prodotto Farmaceutico Radice, in questo lavoro i vaccini per l'immunizzazione contro SARS-CoV-2. Ai parametri costanti vengono, di volta in volta, associate le variabili che si vogliono indagare, ad esempio sesso, fasce di età, gravità o qualsiasi cosa di interesse, singolarmente o in combinazione.

Le analisi del presente lavoro sono state sviluppate partendo dalla fonte del database regionale, estraendo ed elaborando i dati con metodi di statistica descrittiva, operando con tabelle a doppia entrata, confronto di dati su percentuali, descrizione tramite grafici, istogrammi o utilizzando tassi, frequenze relative, o assolute.

Piano di analisi

I dati sono stati elaborati secondo un piano di analisi che ha tenuto conto delle diverse variabili di interesse medico, statistico o epidemiologico, quali tasso di segnalazioni, sesso, età, fascia di età, mesi, gravità, tipo di gravità, esito o brand in uso nella campagna di vaccinazione.

Seguendo i punti di seguito elencati, i dati sensibili delle segnalazioni spontanee sono stati ottenuti mediante estrazione con VigiSegn nel periodo in studio:

1. Tutte le segnalazioni
2. Tutte le segnalazioni per mese
3. Tutte le segnalazioni per marchio
4. Tutte le segnalazioni per marchio e per mese
5. Tutte le segnalazioni per marchio per sesso

6. Tutte le segnalazioni per marchio, mese e sesso
7. Tutte le segnalazioni per età
8. Tutte le segnalazioni per gruppi di età
9. Tutte le segnalazioni per marchio e gruppi di età
10. Tutte le segnalazioni per marchio, mese, e gruppi di età
11. Tutte le segnalazioni per gravità
12. Tutte le segnalazioni per gravità e criterio di gravità
13. Tutte le segnalazioni per marchio e gravità
14. Tutte le segnalazioni per marchio, gravità e criterio di gravità
15. Tutte le segnalazioni per SOC
16. Tutte le segnalazioni per marchio e SOC
17. Tutte le segnalazioni per esito
18. Tutte le segnalazioni per marchio ed esito
19. Tutte le segnalazioni per marchio, SOC ed esito

Risultati

Il primo step di analisi ha rilevato 12370 segnalazioni spontanee considerando tutte le tipologie di brand; ciascun marchio è stato analizzato suddividendo le segnalazioni pervenute per mese. (**Table 1 e 2**).

Tabella 1 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni secondo i parametri di analisi definiti.

Parametri di selezione	Testo contenuto	RISULTATI La ricerca ha fornito 12370 segnalazioni
Data di ingresso ≥	27/12/2020	
Data di ingresso ≤	31/05/2021	
Regione sanitaria	Veneto	
Ruolo	Sospetto	
Prodotto farmaceutico radice	COVID-19	

Dai dati osservati risulta evidente che ci sono marchi con tasso di segnalazione più alto di altri, come nel caso di COMIRNATY o VAXZEVRIA. Ciò riflette in parte le diverse date di autorizzazione all'uso concesse dall'Agenzia Regolatoria alle diverse case produttrici. Un forte tasso di segnalazione si registra anche nei primi mesi della campagna di vaccinazione, febbraio e marzo 2021, che hanno coinciso con il maggiore interesse dei mass-media per la vaccinazione (**Figura 1**).

Va inoltre detto che ogni farmaco al suo ingresso nel mercato può avere un primo periodo di *over-reporting*, a causa della forte attenzione rivolta da operatori sanitari e pazienti alle possibili ADR. La **Figura 2** mostra le evidenze descritte in precedenza, con la differenza che i dati sono analizzati comparativamente sulle dosi di vaccino somministrate. Viene considerato il tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate senza distinzione di brand. Entrambi gli andamenti, per le segnalazioni totali e per quelle gravi, mostrano forme decrescenti che si stabilizzano nel tempo. Dal grafico riportato in **Figura 2** si evince che le segnalazioni gravi si stabilizzano a poco più di 2,0 su 10.000 mentre le altre segnalazioni si stabilizzano tra 40,0 e 45,0 su 10.000. I grafici successivi mostrano le percentuali complessive per sesso e per ciascun brand delle segnalazioni rilevate nell'intero periodo considerato (**Figure 3 e 4**).

Tabella 2 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni suddivise nei mesi e per marchio.

Numero di segnalazioni	Segnalazioni mensili per brand				Totale mensile
	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JAN	
Dicembre 2020	3	0	0	0	3
Gennaio 2021	1494	0	0	0	1494
Febbraio 2021	4433	36	114	0	4583
Marzo 2021	2487	181	1139	0	3807
Aprile 2021	513	128	398	0	1039
Maggio 2021	598	154	667	25	1444
<i>Totale segnalazioni</i>	<i>9528</i>	<i>499</i>	<i>2318</i>	<i>25</i>	<i>12370</i>

Figura 1 Estrazione dati da VigiSegn: tutte le segnalazioni mensili per marchio (N. e percentuale).

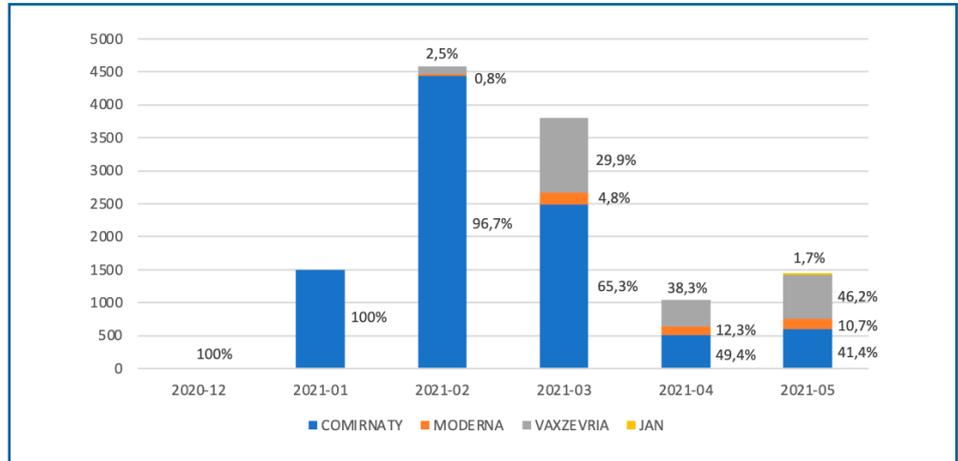


Figura 2 Tasso di segnalazione di evento avverso grave (destra) rispetto al tasso di segnalazione totale (sinistra) su 10.000 dosi somministrate.

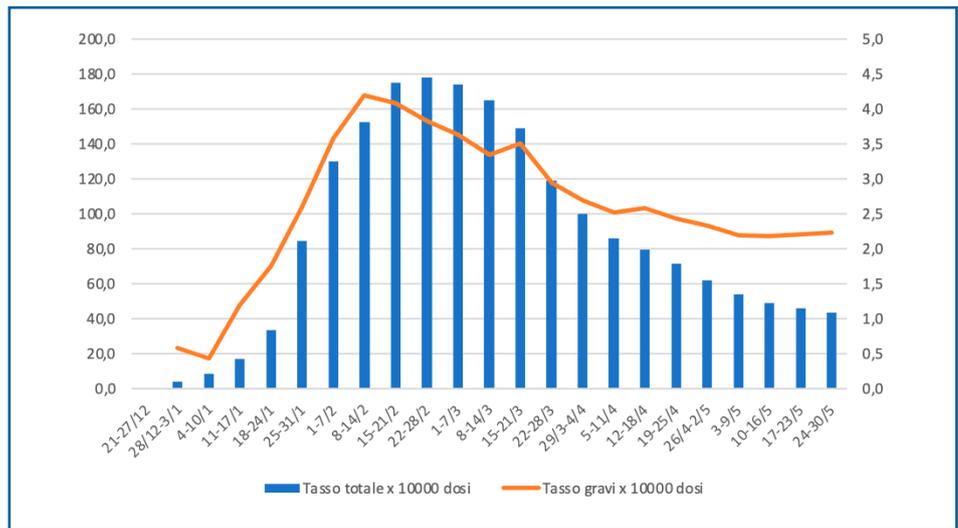


Figura 3 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per sesso (N. e percentuale).

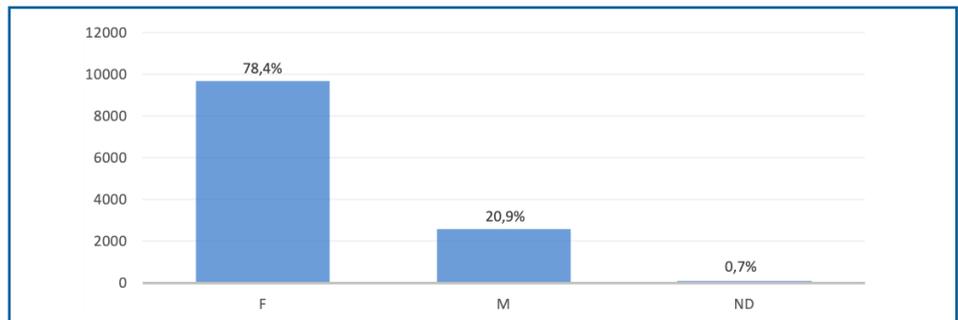
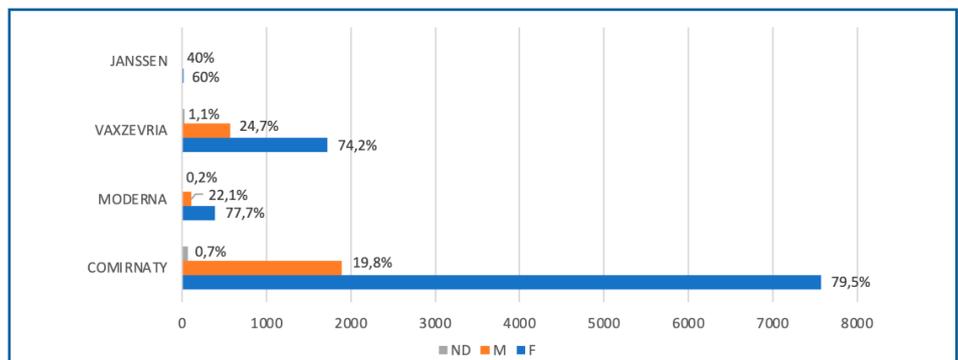


Figura 4 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per sesso dei pazienti e per marchio (N. e percentuale).



Si osserva una marcata preponderanza di segnalazioni per il sesso femminile, con percentuali differenti per i singoli marchi ma che si collocano nello stesso range 70%-80%, rispetto al sesso maschile. Tali differenze si mantengono nel corso dei mesi oggetto di studio (**Figure 5-8 e Tabella 3**). Il tasso di segnalazione più alto delle donne rispetto agli uomini, comune a tutti i brand, appare anche dopo stratificazione per vaccino su mese.

Figura 5 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

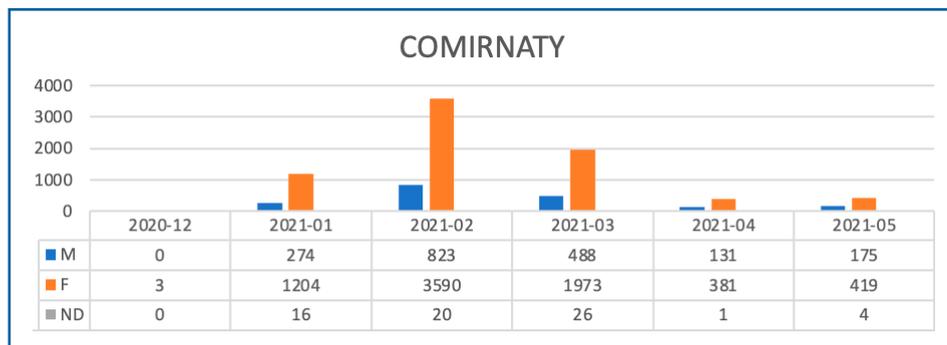


Figura 6 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

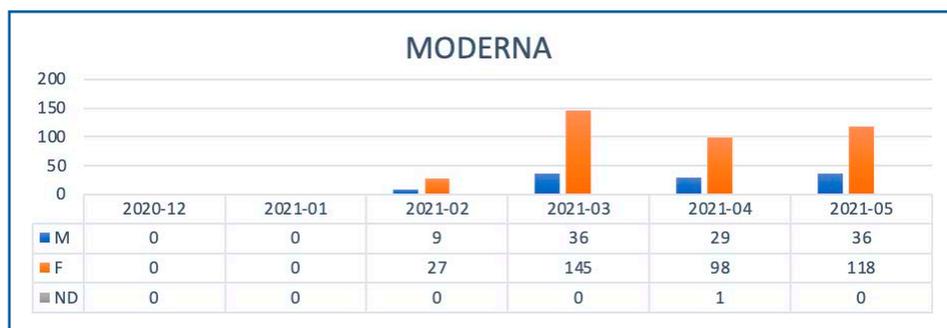


Figura 7 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

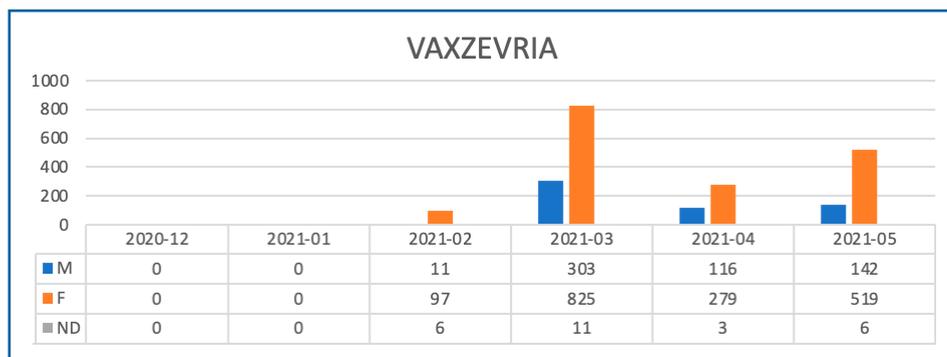


Figura 8 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per sesso dei pazienti (N. assoluti).

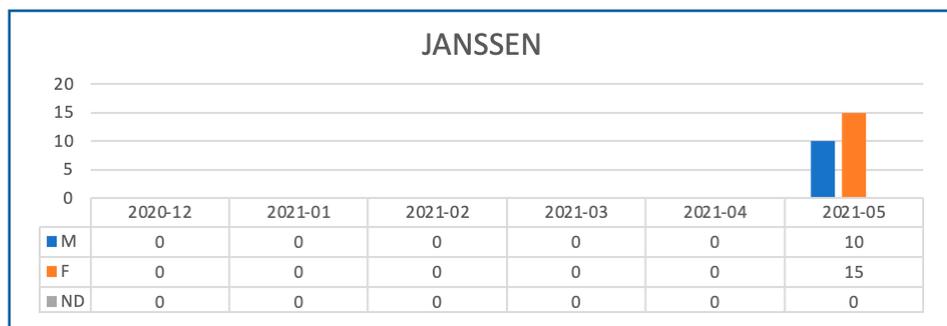
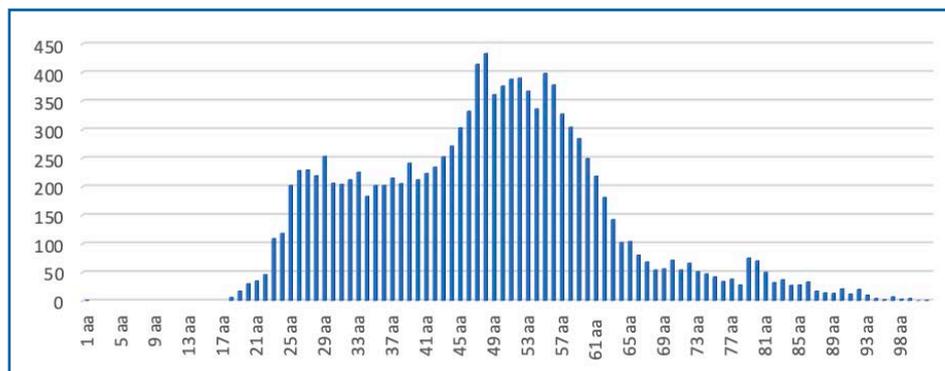
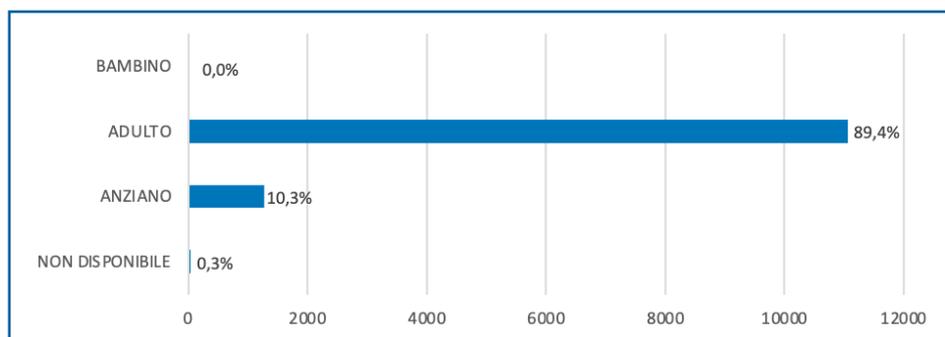


Tabella 3 Percentuali relative ai valori nelle Figure 5-8 per ciascun marchio, stratificate per sesso dei pazienti e per mese.

PERIODI IN STUDIO	COMIRNATY			MODERNA			VAXZEVRIA			JANSSEN		
	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND	M	F	ND
2020-12	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2021-01	18,3	80,6	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2021-02	18,6	80,9	0,5	25,0	75,0	-	9,6	85,1	5,3	-	-	-
2021-03	19,6	79,3	1,1	19,9	80,1	-	26,6	72,4	1,0	-	-	-
2021-04	25,5	74,3	0,2	22,6	76,6	0,8	29,1	70,1	0,8	-	-	-
2021-05	29,3	70,1	0,6	23,4	76,6	-	21,3	77,8	0,9	40,0	60,0	-

La successiva indagine ha comportato l'estrazione dei dati relativi all'età dei pazienti. Nella **Figura 9**, sono rappresentate le frequenze assolute di tutte le segnalazioni per singolo anno di età. Si registra una certa quantità di dati non disponibili per l'età; si tratta principalmente di report acquisiti direttamente dal paziente, come abbiamo visto per il sesso, in forma digitale o cartacea con campi omissi. Per i soggetti di età inferiore a 1 anno è stata inserita una sola segnalazione relativa alla vaccinazione effettuata dalla madre in allattamento di una neonata su cui si sono osservate reazioni avverse. Le età sono state raggruppate per categorie: bambino (0-12 anni), adulto (13-64 anni) e anziano (>=65 anni). L'analisi è stata inizialmente condotta sulle segnalazioni per singoli marchi (**Figura 10**) e successivamente suddividendo anche per mesi e sintetizzando per percentuale (**Figure 11-14 e Tabella 4**).

Figura 9 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per età dei pazienti.**Figura 10** Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per gruppi di età (N. e percentuale).

Emerge chiaramente che la fascia di età che registra il maggior numero di segnalazioni di ADR è quella degli adulti in età lavorativa; da sottolineare che gli adolescenti sono stati esclusi dalla prima fase della campagna di vaccinazione. Tra gli adulti, i soggetti tra i 40 e i 60 anni di età mostrano una frequenza assoluta di segnalazioni quasi doppia rispetto alla fascia 20-40 anni, questo dato è stato estrapolato dai dati mostrati in **Figura 9**. Sorprendentemente gli anziani, che sono stati vaccinati in maniera più

Figura 11 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce d'età dei pazienti (N. assoluti).

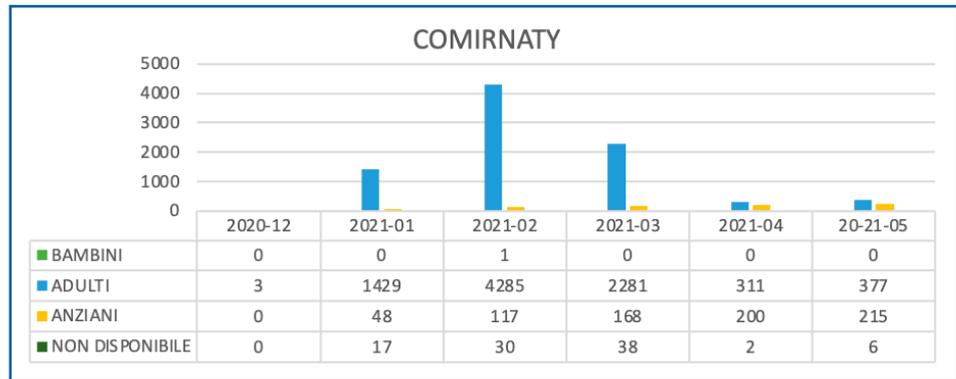


Figura 12 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

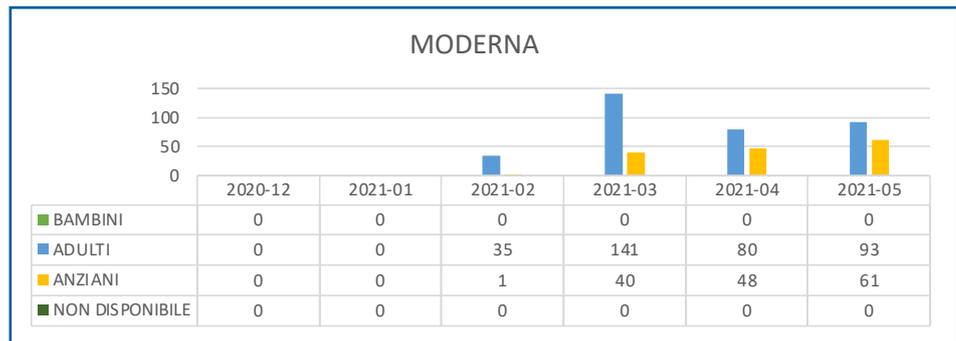


Figura 13 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

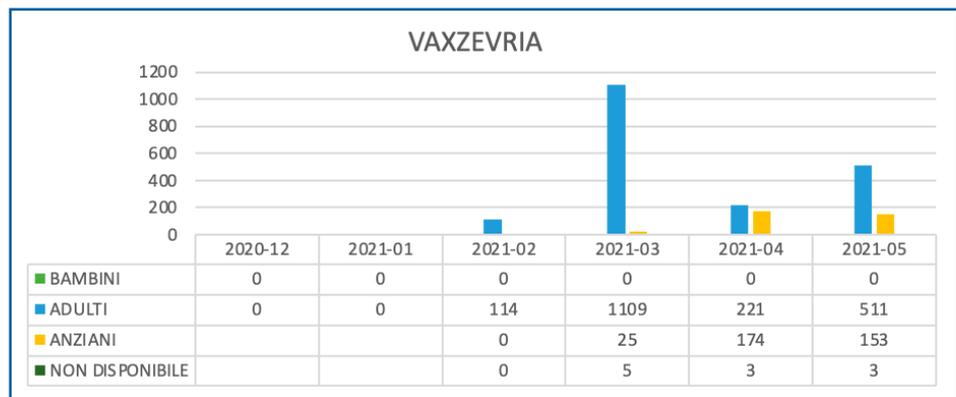


Figura 14 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni mensili e per fasce di età dei pazienti (N. assoluti).

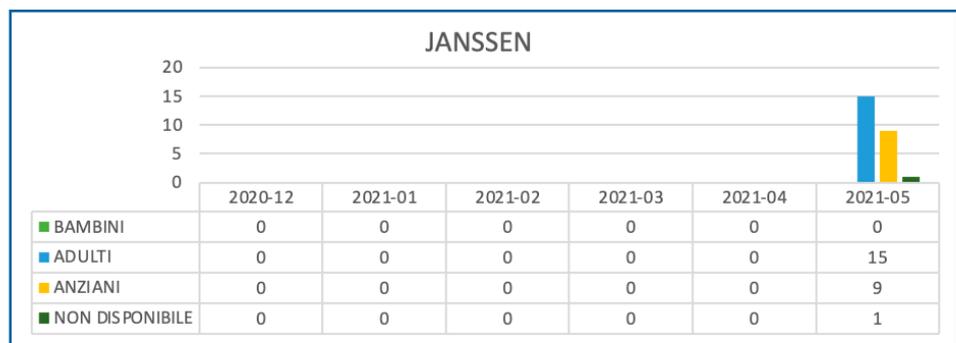


Tabella 4 Percentuali relative ai valori in Figure 11-14 per ciascun marchio, stratificate per fasce d'età dei pazienti e per mese.

PERIODI IN STUDIO	COMIRNATY				MODERNA				VAXZEVRIA				JANSSEN			
	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND	BB	AD	AZ	ND
2020-12	–	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2021-01	–	95,7	3,2	1,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2021-02	0,1	96,6	2,6	0,7	–	97,2	2,8	–	–	100	–	–	–	–	–	–
2021-03	–	91,7	6,8	1,5	–	77,9	22,1	–	–	97,4	2,2	0,4	–	–	–	–
2021-04	–	60,6	39,0	0,4	–	62,9	37,1	–	–	55,5	43,7	0,8	–	–	–	–
2021-05	–	63,1	35,9	1,0	–	60,3	39,7	–	–	76,6	22,9	0,5	–	60,0	36,0	4,0

BB Bambini; AD adulti; AZ anziani; ND non disponibile.

estesa, rispetto alle altre fasce di età, le somministrazioni sono iniziate dalle fasce d'età più alte, mostrano una frequenza più bassa di segnalazioni di ADR (10,25%) sul totale.

Gli applicativi informatici impiegati (VigiFarmaco-VigiCovid-VigiSegn) non hanno permesso al momento dello studio di estrarre il dato relativo al “Numero di occorrenza della dose” quindi di poter discriminare se si fosse trattato di prima o seconda dose. Seppur presente in RNF il dato non risultava “estraibile”. Si deve ricordare che il nostro studio si basa sui dati di avvio della campagna vaccinale e quindi si è trattato di segnalazioni di reazioni avverse raccolte in preponderanza da prime dosi. Queste osservazioni in termini complessivi sono valide anche per i singoli brand i cui dati sono stati suddivisi anche in base alle segnalazioni mensili. Questo ci permette di avere una visione più dettagliata che potrebbe spiegare le decisioni prese dalle autorità sanitarie e politiche, in merito alle fasce di età preferenziali per la somministrazione di un marchio piuttosto che un altro (es. VAXZEVRIA o JANSSEN). Gli effetti delle modifiche introdotte si riflettono nelle tendenze osservate secondo le diverse fasce di età. Inoltre, il maggior numero di segnalazioni raccolte all'inizio della campagna vaccinale, potrebbero essere attribuite alla categoria dei professionisti sanitari che è stata portata in sicurezza per prima (COMIRNATY); peraltro gli operatori sanitari sono notoriamente più preparati e propensi alla segnalazione.

In merito alla gravità delle ADR segnalate, i dati raccolti mostrano che la stragrande maggioranza delle segnalazioni (94,65%) sono non gravi (**Figura 15**); l'evidenza è confermata anche dopo stratificazione per i diversi brand, in cui le percentuali di segnalazioni gravi oscillano dal 10,66% in VAXZEVRIA al 3,93% in COMIRNATY (**Figura 16**). Non riteniamo del tutto attendibili i dati di Janssen a causa della ristrettezza del campione, anche se il dato è stato comunque riportato per completezza. Quanto osservato è in linea con ciò che era emerso negli studi clinici *pre-marketing*.

Valutando la distribuzione complessiva per criteri di gravità si osserva che il 65,10% delle segnalazioni di ADR gravi riguardano eventi clinicamente rilevanti (**Figura 17**).

Se esaminiamo il dato sui “decessi”, che rappresentano il 3,93% del totale delle segnalazioni gravi, è importante ricordare che si tratta di una correlazione temporale, per la quale non è stato indagato il nesso causale e che, molti decessi hanno coinvolto

Figura 15 Estrazione dati da VigiSegn Excel CS: segnalazioni per gravità (N. e percentuale).

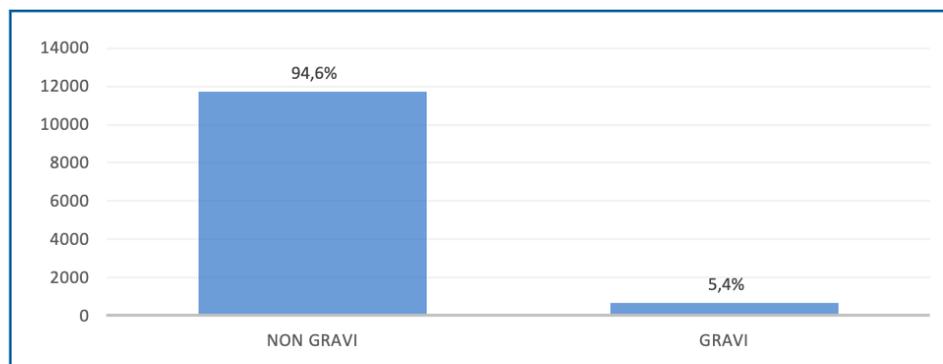


Figura 16 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per gravità e per marchio (N. e percentuale).

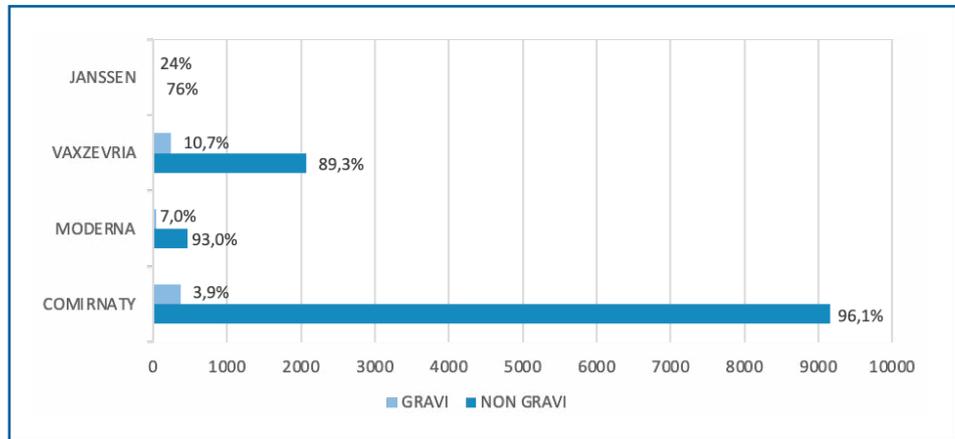
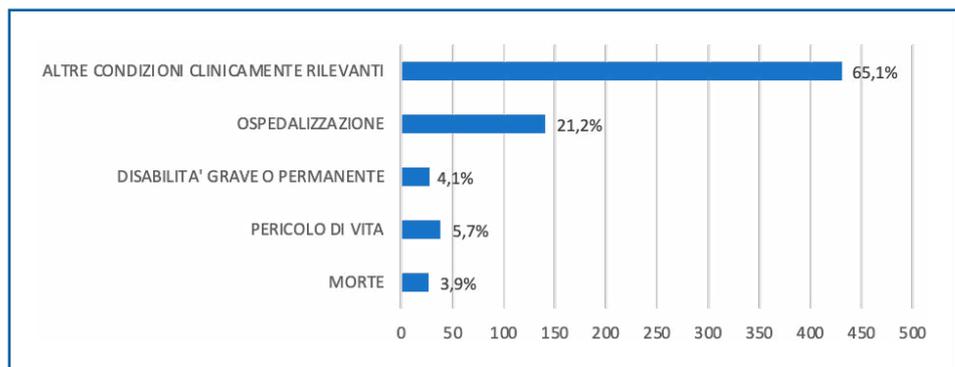


Figura 17 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni gravi per criterio di gravità (N. e percentuale).



persone anziane già compromesse da altre patologie. Rilevanti sono i dati relativi alle “ospedalizzazioni” con una percentuale del 21,15% su tutte le segnalazioni gravi, mentre è difficile interpretare i dati su “altre patologie rilevanti” che mostrano una percentuale importante del 65,10%, ma che raccolgono condizioni cliniche diversificate e non facilmente comparabili.

In **Figura 18** e **Tabella 5** sono mostrate le segnalazioni suddivise per tipologia di gravità, confrontandole per ogni marchio. L'andamento non si discosta da quello mostrato in **Figura 17**; infatti si osserva una quota maggiore di segnalazioni per le “Altre condizioni clinicamente rilevanti” e a seguire il “Ricovero in ospedale”.

Il successivo elemento di indagine riguarda le SOC (*System Organ Class*) secondo il dizionario MedDRA con riferimento alle ADR. (**Table 6** e **7** e **Figura 19**).

Figura 18 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per criterio di gravità stratificate per marchio (N. assoluti).

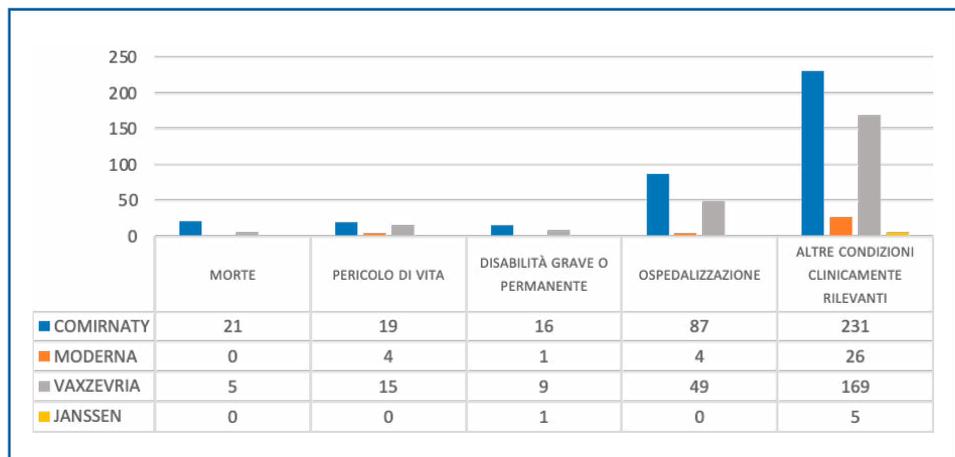


Tabella 5 Percentuali relative ai valori in Figura 18 per ciascun marchio, stratificate per criterio di gravità.

CRITERI DI GRAVITÀ	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Morte	5,6	–	2,0	–
Pericolo di vita	5,1	11,4	6,1	–
Disabilità grave permanente	4,3	2,9	3,7	16,7
Ospedalizzazione	23,2	11,4	19,8	–
Altre condizioni	61,8	74,3	68,4	83,3

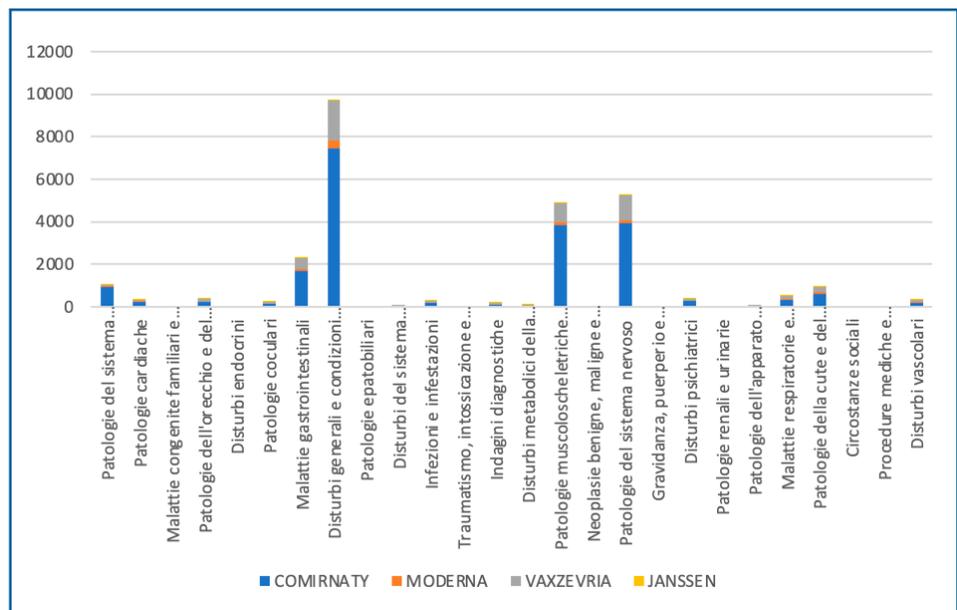
Tabella 6 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC e per marchio.

SOC	COMIRNATY	VAXZEVRIA	MODERNA	JANSSEN	TOTALE
Patologie del sistema emolinfopoietico	947	41	35	1	1024
Patologie cardiache	251	87	16	2	356
Malattie congenite familiari e genetiche	1	0	1	0	2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	236	123	16	1	376
Disturbi endocrini	4	0	0	0	4
Patologie oculari	147	82	13	1	243
Malattie gastrointestinali	1704	499	93	9	2305
Disturbi generali e condizioni legate alla sede di somministrazione	7438	1871	373	8	9690
Patologie epatobiliari	3	0	0	0	3
Disturbi del sistema immunitario	45	8	6	0	59
Infezioni e infestazioni	197	58	13	2	270
Traumatismo, intossicazione e complicazioni procedurali	10	14	1	0	25
Indagini diagnostiche	95	77	8	3	183
Disturbi metabolici e della nutrizione	50	38	12	1	101
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	3844	928	125	5	4902
Neoplasie benigne, maligne e non ben specificate	1	0	0	0	1
Patologie del sistema nervoso	3958	1151	141	15	5265
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3	1	0	0	4
Disturbi psichiatrici	282	79	15	2	378
Malattie renali e urinarie	21	15	3	0	39
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	42	22	2	0	66
Malattie respiratorie e toraciche	332	161	31	2	526
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	611	240	92	1	944
Circostanze sociali	0	1	0	0	1
Procedure mediche e chirurgiche	3	1	0	0	4
Disturbi vascolari	191	116	23	4	334

La SOC più frequente è relativa ai “disordini generali e condizioni al sito di somministrazione” con 9690 report complessivi, di cui 7438 (76,76%) solo per COMIRNATY. Seguono i disturbi del sistema nervoso con 5265 segnalazioni (42,56%) nel complesso di tutti i marchi, e i disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo con 4902 (39,63%). Si evidenzia che i disturbi del sistema nervoso compaiono con 3958 (41,54%) report per COMIRNATY e con 1151 (49,64%) per VAXZEVRIA, e che i disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo con 3844 (40,34%) per COMIRNATY e con 928 (40,03%) per VAXZEVRIA. Da segnalare anche le SOC gastrointestinali con 2305 report (18,63%), i disturbi del sistema sanguigno e linfatico con 1024 segnalazioni (8,28%), i disturbi cardiaci e vascolari con 356 (2,88%) e 334 (2,70%) report, rispettivamente. È interessante osservare la distribuzione delle segnalazioni per i disturbi cardiaci con 251 (2,63%) e vascolari con 191 (1,99%) per COMIRNATY e con 87 (3,75%) e 116 (5,00%) per VAXZEVRIA, rispettivamente.

Tabella 7 Percentuali relative ai valori in Figura 19 per ciascun marchio, stratificate per SOC.

ADR-MedDRA-SOC	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Patologie emolinfopoietiche	92,5	3,4	4,0	0,1
Patologie cardiache	70,5	4,5	24,4	0,6
Malattie congenite	50,0	50,0	–	–
Patologie orecchio e labirinto	62,8	4,2	32,7	0,3
Disturbi endocrini	100	–	–	–
Patologie oculari	60,5	5,4	33,7	0,4
Malattie gastrointestinali	73,9	4,0	21,7	0,4
Disturbi generali e condizioni e in sede	76,7	3,9	19,3	0,1
Patologie epatobiliari	100	–	–	–
Disturbi sistema immunitario	76,3	10,2	13,5	–
Infezioni e infestazioni	73,0	4,8	21,5	0,7
Traumatismo intossicazione	40,0	4,0	56,0	–
Indagini diagnostiche	51,9	4,4	42,0	1,7
Disturbi metabolici	49,5	11,9	37,6	1,0
Patologie muscoloscheletriche	78,4	2,6	18,9	0,1
Neoplasie benigne e maligne	100	–	–	–
Patologie del sistema nervoso	75,2	2,7	21,8	0,3
Gravidanza e puerperio	75,0	–	25,0	–
Disturbi psichiatrici	74,6	4,0	20,9	0,5
Patologie renali e urinarie	53,8	7,7	38,5	–
Patologie della riproduzione	63,7	3,0	33,3	–
Malattie respiratorie	63,1	5,9	30,6	0,4
Patologie della cute	64,7	9,8	25,4	0,1
Circostanze sociali	–	–	100	0
Procedure mediche e chirurgiche	75,0	–	25,0	–
Disturbi vascolari	57,2	6,9	34,7	1,2

Figura 19 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC stratificate per marchio (N. assoluti).

Per quanto intuitivo ricordiamo che non è possibile avere una corretta corrispondenza numerica delle somme delle segnalazioni con le somme dei SOC in quanto è possibile assegnarne più di uno ad ogni singola segnalazione; abbiamo infatti 27105 SOC per 12370 report analizzati.

L'analisi dei dati sugli esiti delle ADR conferma la sicurezza dei vaccini, con “risoluzione completa” come esito più rappresentativo (44,95%) seguito dal “miglioramento” (39,64%) (Figura 20).

La percentuale dello 0,21% di “decessi” sul totale delle segnalazioni e dell'1,16% di “risoluzioni con postumi” confermano l'impatto minimo degli eventi avversi, già evidenziato con l'alta percentuale di ADR non gravi. Rimane una porzione del 7,45% di pazienti non ancora guariti e del 7,39% di dati non disponibili. L'analisi stratificata per marchio conferma questa distribuzione (Figura 21 e Tabella 8).

Figura 20 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per esito (N. e percentuale).

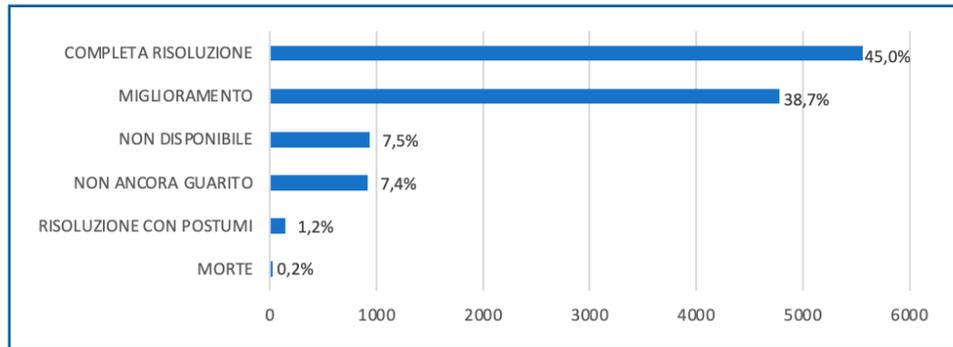


Figura 21 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per esito e per marchio (N. assoluti). Esportazione Finder 18/06/2021 19:39 (dati suscettibili di evoluzione temporale).

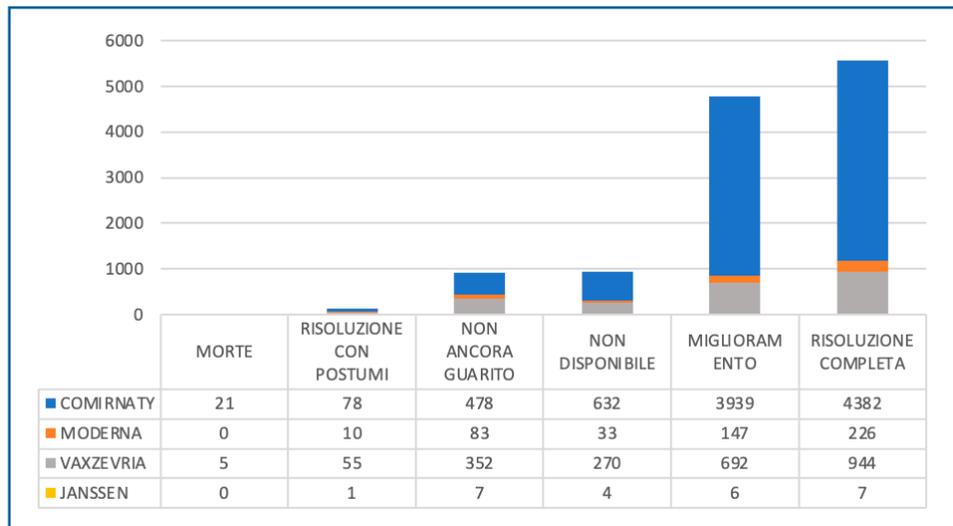


Tabella 8 Percentuali relative ai valori in Figura 21 per ciascun marchio, stratificate per esito.

ESITO	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	JANSSEN
Morte	0,2	–	0,2	–
Risoluzione con postumi	0,8	2,0	2,4	4,0
Non ancora guarito	5,1	16,6	15,2	28,0
Non disponibile	6,6	6,6	11,7	16,0
Miglioramento	41,3	29,5	29,8	24,0
Risoluzione completa	46,0	45,3	40,7	28,0

La **Tabella 9** presenta in forma analitica e articolata le evidenze sugli esiti, stratificate per brand, riferiti a determinate patologie. Interessante è osservare i decessi legati ad es. a malattie cardiache: 7 (0,07%) per COMIRNATY e 1 (0,04%) per VAXZEVRIA; oppure quelli per patologie del sistema nervoso con rispettivamente 5 (0,05%) COMIRNATY e 1 (0,04%) VAXZEVRIA.

Tabella 9 Estrazione dati da VigiSegn Excel CSV: segnalazioni per SOC e per esito, per ciascun marchio. Esportazione Saiku - 13/06/2021 18:54 (dati suscettibili di evoluzione temporale).

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Patologie del sistema emolinfopoietico	morte			2	
	miglioramento	21		443	14
	non ancora guarito	10	1	79	9
	non disponibile	2		77	1
	risoluzione completa di ADR	8		339	11
	risoluzione con postumi			7	
Patologie cardiache	morte	1		7	
	miglioramento	28		45	9
	non ancora guarito	25		23	3
	non disponibile	7	2	18	1
	risoluzione completa di ADR	23		157	3
	risoluzione con postumi	3		1	
Malattie congenite familiari e genetiche	miglioramento			1	
	risoluzione completa di ADR				1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	miglioramento	39		83	4
	non ancora guarito	38	1	21	8
	non disponibile	6		16	1
	risoluzione completa di ADR	32		111	3
	risoluzione con postumi	7		5	
Disturbi endocrini	miglioramento			2	
	non ancora guarito			1	
	risoluzione con postumi			1	
Patologie oculari	miglioramento	26		45	5
	non ancora guarito	23		25	3
	non disponibile	2		18	1
	risoluzione completa di ADR	26	1	56	4
	risoluzione con postumi	5		3	
Malattie gastrointestinali	morte			3	
	miglioramento	169	4	726	33
	non ancora guarito	88	1	86	18
	non disponibile	39	1	112	3
	risoluzione completa di ADR	184	1	746	35
	risoluzione con postumi	19		33	4
Disturbi generali e condizioni legate alla sede di somministrazione	morte	3		9	
	miglioramento	573	4	3.418	109
	non ancora guarito	250	1	252	58
	non disponibile	218		401	26
	risoluzione completa di ADR	780	2	3.306	172
	risoluzione con postumi	47	1	51	6
Patologie epatobiliari	miglioramento			1	
	risoluzione con postumi			2	

>>> *Continua*

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Disturbi del sistema immunitario	miglioramento	2		6	1
	non ancora guarito	3		2	1
	non disponibile			4	
	risoluzione completa di ADR	3		32	4
Infezioni e infestazioni	morte			3	
	miglioramento	22		57	5
	non ancora guarito	14	2	22	5
	non disponibile	4		24	
	risoluzione completa di ADR	13		84	3
	risoluzione con postumi	4		7	
Traumatismo, intossicazione e complicazioni procedurali	miglioramento	4		1	
	non ancora guarito	2		3	
	non disponibile	1			
	risoluzione completa di ADR	4		5	1
	risoluzione con postumi	2		1	
Indagini diagnostiche	morte			1	
	miglioramento	37	1	22	2
	non ancora guarito	13		17	3
	non disponibile	2		9	
	risoluzione completa di ADR	24	1	45	3
	risoluzione con postumi	1		2	
Disturbi metabolici e della nutrizione	miglioramento	13		19	6
	non ancora guarito	8		11	3
	non disponibile	1		2	
	risoluzione completa di ADR	15		17	2
	risoluzione con postumi	2		1	1
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	morte			1	
	miglioramento	336	3	1.753	34
	non ancora guarito	142	2	154	19
	non disponibile	98		180	5
	risoluzione completa di ADR	321		1.724	66
	risoluzione con postumi	31		32	1
Neoplasie benigne, maligne e non ben specificate	risoluzione con postumi			1	
Patologie del sistema nervoso	morte	1		5	
	miglioramento	379	3	1.487	44
	non ancora guarito	178	3	169	20
	non disponibile	133	3	227	4
	risoluzione completa di ADR	419	5	2.025	73
	risoluzione con postumi	41	1	45	
Gravidanza, condizioni del bambino e perinatali	non disponibile	1			
	risoluzione completa di ADR			2	
	risoluzione con postumi			1	
Disturbi psichiatrici	morte			1	
	miglioramento	24	1	46	2
	non ancora guarito	13		28	3
	non disponibile	6		13	
	risoluzione completa di ADR	32		188	9
	risoluzione con postumi	4		7	1

>>> *Segue*

>>> *Continua*

SOC	ESITI	VAXZEVRIA	JANSSEN	COMIRNATY	MODERNA
Malattie renali e urinarie	morte			1	
	miglioramento	6		5	1
	non ancora guarito	4		4	1
	non disponibile	2			
	risoluzione completa di ADR	3		10	
	risoluzione con postumi			1	1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	miglioramento	7		8	
	non ancora guarito	5		10	
	non disponibile	2		4	
	risoluzione completa di ADR	7		20	2
Malattie respiratorie e toraciche	morte	1		2	
	miglioramento	53	1	99	14
	non ancora guarito	42		50	6
	non disponibile	9		30	
	risoluzione completa di ADR	48		143	10
	risoluzione con postumi	8	1	8	1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	morte			1	
	miglioramento	80		155	33
	non ancora guarito	58		69	16
	non disponibile	20		56	7
	risoluzione completa di ADR	72	1	322	35
	risoluzione con postumi	9		6	2
Circostanze sociali	miglioramento	1			
Procedure mediche e chirurgiche	miglioramento	1		1	
	non disponibile			2	
Disturbi vascolari	morte	1		1	
	miglioramento	33	3	59	4
	non ancora guarito	35		32	7
	non disponibile	19	1	19	2
	risoluzione completa di ADR	25		77	9
	risoluzione con postumi	2		3	1

Discussione

Il presente lavoro ha esaminato le segnalazioni spontanee di ADR aventi come farmaco sospetto uno dei quattro vaccini anti-COVID-19 approvati, raccolte dalla banca dati del CRFV del Veneto e depositate come dati amministrativi, nel periodo di inizio della campagna vaccinale italiana dal 27 dicembre 2020 al 31 maggio 2021, utilizzando metodologie descrittive e osservazionali. Sono state valutate complessivamente 12370 schede di segnalazione [15].

Mentre, in condizioni non emergenziali, il monitoraggio della sicurezza dei farmaci è continuativo e si sviluppa su un orizzonte temporale ampio, questa indagine si è posta l'obiettivo di fornire valutazioni comparative sui diversi vaccini in un periodo di tempo limitato, ma caratterizzato da una forte attenzione alla tollerabilità di questi nuovi prodotti. Sono state analizzate le caratteristiche demografiche del paziente a cui è occorso l'evento avverso, come l'età o il sesso, e gli aspetti clinici delle ADR, quali gravità, organo o apparato interessato ed esito. I dati ottenuti vanno interpretati prestando attenzione al fatto che i vari brand sono stati approvati con tempistiche diverse [16]. Le prime osservazioni evidenziano che ci sono marchi, quali COMIRNATY o VAXZEVRIA, con un tasso di segnalazione più alto rispetto agli altri due vaccini. Ciò riflette, in parte, le diverse date di autorizzazione concesse dalle Agenzie Regolatorie. Inoltre, i

primi mesi della campagna vaccinale hanno conosciuto un ampio interesse mediatico, che è coinciso con un forte tasso di segnalazione per tutti i marchi; inoltre è noto che ogni farmaco che entra nel mercato incontra un periodo iniziale di *over-reporting*. L'andamento del tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate complessivamente, mostra una riduzione e stabilizzazione della curva sia per le segnalazioni gravi che non gravi, a conferma della tendenza generale.

È interessante notare l'elevato tasso con il quale le donne sono soggetto/oggetto di segnalazione rispetto agli uomini, evidenza comune a tutti i brand. Le differenze sono così rilevanti che difficilmente possono essere spiegate con aspetti psicologici legati alla maggiore sensibilità delle donne al proprio fisico, o al fatto che la maggior parte del personale sanitario vaccinato nei primi tempi fosse di sesso femminile [17]. La spiegazione richiederebbe ulteriori approfondimenti che potrebbero trovare ipotesi in una diversa predisposizione biologica a reazioni avverse, come nei polimorfismi genetici di genere [18].

Dall'indagine sull'età, emerge che, la fascia che registra il maggior numero di segnalazioni di ADR, è quella degli adulti in età lavorativa. Sorprendentemente, gli anziani, che sono stati vaccinati prima, e quindi con una platea più ampia, coinvolge solo il 10% circa delle segnalazioni. Le osservazioni fatte sull'età in termini complessivi, sono valide anche per i singoli brand, e parimenti meriterebbero di essere approfondite in studi futuri.

La fase successiva di analisi ha preso in esame la gravità delle ADR; i dati mostrano che il 95% circa delle segnalazioni sono non gravi, in linea con quanto atteso dai risultati sulla sicurezza degli studi clinici precedenti alla commercializzazione dei vaccini anti-COVID-19. Le percentuali di segnalazioni gravi oscillano tra il 10,7% di VAXZEVRIA e il 3,9% di COMIRNATY. Tra i criteri di gravità consideriamo le segnalazioni relative ai decessi, che costituiscono il 3,9% del totale delle segnalazioni gravi; queste esprimono una correlazione temporale non l'evidenza di un nesso causale; infatti molti dei decessi hanno coinvolto anziani o persone già compromesse da altre patologie. Rilevante numericamente il dato relativo ai ricoveri con una percentuale del 21,2% su tutte le segnalazioni gravi.

Analizzando le segnalazioni in base alle SOC, i "disturbi generali e in sede di somministrazione", i "disturbi del sistema nervoso", i "disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo" e i "disturbi cardiaci e vascolari" sono i più riportati. In questo caso, i marchi studiati contribuiscono in modo diverso ai dati complessivi. Si può presumere che ciò possa essere associato alla diversa tecnologia di produzione farmaceutica, in relazione all'impianto biotecnologico su cui si basa la realizzazione dei quattro vaccini, secondo una piattaforma mRNA o DNA; ma anche in riferimento alle possibili differenze nei meccanismi o nelle cinetiche d'azione; oppure ai differenti vettori impiegati ad esempio adeno-virale o liposomiale, a suffragare la diversità dei dati osservati. Come per gli altri elementi in esame, saranno necessari ulteriori studi di carattere sperimentale.

In merito all'analisi sugli esiti, i risultati confermano la sicurezza dei vaccini. La percentuale di esiti più rappresentativa, infatti, è la "risoluzione completa" (45%) seguita dal "miglioramento" (40%). Percentuali inferiori si osservano per il "decesso" (0,2%) e la "risoluzione con postumi" (1,2%).

Questi risultati presi nel loro insieme confermano quanto rilevato dai rapporti AIFA in cui, mensilmente, vengono raccolti tutti i dati delle segnalazioni spontanee su base nazionale. Emergono infatti significative somiglianze, in particolare con le osservazioni su sesso ed età, nonché sulle classi di sistemi/apparati/organi maggiormente coinvolti, ma soprattutto rassicurano i pazienti e la comunità scientifica sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Per estendere la discussione, ci si richiama alla passività del sistema di segnalazione spontanea: il report di una ADR è un'azione volontaria, il che impone un certo grado di arbitrarietà nella descrizione e nella tipizzazione dei dati. Infatti, non sono disponibili strumenti oggettivi per omologare il campione di popolazione, nel senso che diversamente dai trials clinici, dove il campione di popolazione oggetto di studio viene scelto secondo criteri omogenei, le segnalazioni su base spontanea non godono di questa omogeneità. Inoltre, le variabili oggetto di interesse e le diverse ipotesi formulate

possono presentare elementi di confondimento statistico o di distorsione, che sono caratteristiche note nella segnalazione spontanea [19].

Esistono differenze significative tra i diversi gruppi di popolazione che segnalano sia per quanto riguarda la formazione e la competenza sanitaria, sia per la propensione a segnalare eventi avversi da farmaci. Se, ad esempio, si presume che gli anziani siano meno propensi a segnalare, squilibri significativi si possono osservare anche sulla base del fatto che la segnalazione provenga da personale medico, infermieristico o altro personale sanitario. Quando una reazione avversa è prevista, per un certo tipo di farmaco o vaccino, è difficile che un operatore sanitario faccia una segnalazione, mentre invece segnalerà una reazione considerata non nota; diversamente un cittadino/paziente che ignora questi aspetti farà la segnalazione a prescindere [20]. Inoltre tra il personale sanitario le segnalazioni raccolte si diversificano per provenienza, non solo come documento digitalizzato o cartaceo (ancora presente seppure in piccola misura), ma per la struttura che le invia. Segnalazioni giungono dal SIAVR (Sistema Informativo Anagrafe Vaccinazioni), dalle strutture ospedaliere, dai Medici di Medicina Generale, da infermieri, da farmacisti o altro tipo di personale medico.

Infine, i dati raccolti in questo studio potrebbero rappresentare una interessante base di partenza per ulteriori studi in ambiti metabolici, genetici o biochimici che, supportati da evidenze sperimentali, potrebbero portare a formulare ipotesi sulla diversa sensibilità di genere, d'età, o a spiegare le differenti patologie emerse nelle classi d'organo, rispetto ai vaccini in uso.

Conclusioni

A pochi mesi dall'inizio della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, è stato possibile raccogliere, a livello regionale un numero apprezzabile di dati, per monitorare la sicurezza *post-marketing* dei vaccini di immunizzazione contro SARS-CoV-2. Questi, approvati per l'uso in emergenza in diversi Paesi, dopo pochi mesi hanno avuto autorizzazione all'immissione in commercio condizionata in UE, sotto la supervisione dell'EMA. Il numero assoluto di dati, derivato da segnalazioni spontanee e ottenute tramite VigiFarmaco, VigiCovid, e dalla RNF dal CRFV del Veneto è stato molto consistente.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di studiare e descrivere, secondo un definito piano di analisi, i dati di natura demografica e sanitaria raccolti in Veneto dal 27 dicembre 2020, data simbolica di inizio della campagna vaccinale in Europa, fino al 31 maggio 2021, osservandone l'andamento e caratterizzandone, dove possibile, le frequenze complessive e per sesso, età, organo/apparato coinvolto, gravità ed esito delle ADR, per tutte le segnalazioni o stratificando per i diversi vaccini.

Complessivamente, è emerso che le segnalazioni gravi (5,4%) costituiscono una piccola percentuale rispetto alle segnalazioni non gravi, indipendentemente dalla tecnologia di produzione del vaccino e quindi dai marchi. I decessi rappresentano meno del 4% delle segnalazioni gravi. La tipologia di ADR maggiormente segnalata è riferibile alle condizioni generali e ai disturbi al sito di somministrazione (più di 2 su 3 segnalazioni analizzate), seguita dai "disturbi del sistema nervoso" (quasi 1 su 2) e dai "disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo", differenziandosi per i diversi brand. I dati rispecchiano quanto atteso dagli studi clinici antecedenti la commercializzazione. È emerso inoltre un elevato tasso di segnalazioni che ha coinvolto soggetti di sesso femminile (78,4%) e gli adulti (89,4%).

Si è notato nei primi mesi di avvio della campagna di vaccinazione un certo fenomeno di over reporting che è andato progressivamente riducendosi. Si sono tuttavia mantenute stabili le frequenze percentuali tra segnalazioni gravi e non gravi e tra i due sessi e tra le fasce di età.

In sintesi l'analisi ha confermato i dati attesi dalle sperimentazioni cliniche precedenti la commercializzazione e, di fatto, per i diversi brand, la sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Bibliografia

- [1] Andersen KG, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020; 26: 450-455.
- [2] World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs Sustainable Development Goals. WHO. 2021.
- [3] Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 77-98.
- [4] Hoffman M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Elsevier*. 2020; 181: 1-10.
- [5] Kalikò K, et al. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*. 2020; 23: 5165-5175.
- [6] Mullard A. Flooded by the torrent: the COVID-19 drug pipeline. *Elsevier*. 2020; 395: 1245-1246.
- [7] European Medicines Agency (EMA). Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. (Version 4) 04/02/2021.
- [8] AIFA Rapporto sulla sorveglianza dei Vaccini COVID-19 27/12/20 26/04/21. Ufficio gestione dei segnali - Ufficio di farmacovigilanza - Area Vigilanza Post Marketing; Aprile 2021.
- [9] AIFA Rapporto sulla sorveglianza dei Vaccini COVID-19 27/12/20 26/05/21. Ufficio gestione dei segnali - Ufficio di farmacovigilanza - Area Vigilanza Post Marketing; Maggio 2021.
- [10] Magro L, et al. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated with Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *F. in Pharmacology*. 2021; 11: 1-9.
- [11] Zannoni G, et al. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: time for unifying efforts. *Elsevier J. Vaccine*. 2009; 27: 3376-3338.
- [12] Arzenton E, et al. Automatic encoding of ADRS in Italian spontaneous reporting system. Contribution to Meeting Pharmacovigilance without Borders. 2018. Genève Swiss. November 30: 1250.
- [13] ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider. 2016.
- [14] Combi C, et al. From narrative descriptions to MedDRA: automatically encoding adverse drug reactions. *Elsevier. Journal of Biomedical Informatics*. 2018; 84: 184-199.
- [15] Menni C, et al. Vaccine side effects and SARS-CoV2 infection after vaccination in users of the Covid Symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet*. 2021; 21: 939-949.
- [16] Linton NM, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J. of Clin Medicine*. 2020; 9(2): 538.
- [17] Furman BLS, et al. Sex Chromosome Evolution: So Many Exceptions to the Rules. *Genome Biology and Evolution*. 2020; 12 (6): 750-763.
- [18] Geodakyan VA. Evolutionary chromosomes and evolutionary sex dimorphism. *Biology Bulletin*. 2000; 27(2): 99-113.
- [19] Franco F, et al. Confounding: a bias in the estimation of the effects of exposure to health outcome. *GTND*. 2018; 30(3-4): 216-218.
- [20] Lavezzo E. et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Imperial College COVID-19 Response Team *Nature*. 2020; 584: 425-429.

Ringraziamenti

Un doveroso grazie al team di operatori del CRFV di Verona, per la collaborazione nello svolgimento del presente studio.

Un ringraziamento speciale alla Dott.ssa Elena Tragni, curatrice del Master, Università Statale di Milano, per la paziente e puntuale assistenza.



VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DELL'INFLIXIMAB E DEI SUOI BIOSIMILARI ATTRAVERSO LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

Infliximab and its biosimilars: Evaluation of the safety profile through the National Pharmacovigilance Network

Francesca Farinella

Senior Clinical Research Associate

Keywords

Biosimilars
Infliximab
National Pharmacovigilance Network
Adverse Drug Reaction Reports

Abstract

Biologics, both biosimilars and their corresponding reference products, are complex molecules produced by biotechnology in living systems. The development of biologics involves multiple levels, highly controlled manufacturing processes, combined with pre-clinical structural, functional, and biological assessments, as well as clinical efficacy and safety, including immunogenicity, analyses. Infliximab is a monoclonal antibody developed to bind tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). The originator, Remicade, is used in cases where other medicines or treatments have not given an adequate response in adults with the following conditions: rheumatoid arthritis (in combination with methotrexate), Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis. Its biosimilars issued on the market are Inflectra, Remsima, Flixabi, and Zessly.

From a quantitative and qualitative analysis of the adverse drug reaction reports and included in the National Pharmacovigilance Network, no specific safety problems are highlighted in the biosimilars use, even if for some active ingredients, in specific Italian regions, reporting rates have been found somewhat higher than expected. These clusters indicate the presence of local factors, independent of the safety profile of the biosimilars and which are not reflected in the general analysis of the data of the National Pharmacovigilance Network.

The development and use of biosimilar drugs of infliximab represent the optimization of health system efficiency and personalization of the therapies for safe use.

Introduzione

Il termine biosimilare indica un medicinale simile a un farmaco biologico di riferimento (originatore), già autorizzato nell'Unione Europea, di cui sia scaduta la copertura brevettuale. Il concetto di "medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni [1].

Corrispondenza: Francesca Farinella. E-mail: francesca2307@libero.it

Nel 2012, l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) ha diffuso vari documenti riguardanti i farmaci biosimilari, nei quali viene ribadito che per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato e che viene definito "medicinale di riferimento". Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono, di fatto, la stessa sostanza biologica, anche se possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione [2, 3].

Autorizzazione di un biosimilare

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, quindi, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la comparabilità tra un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti. Negli studi di qualità, la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica. L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti [4-6].

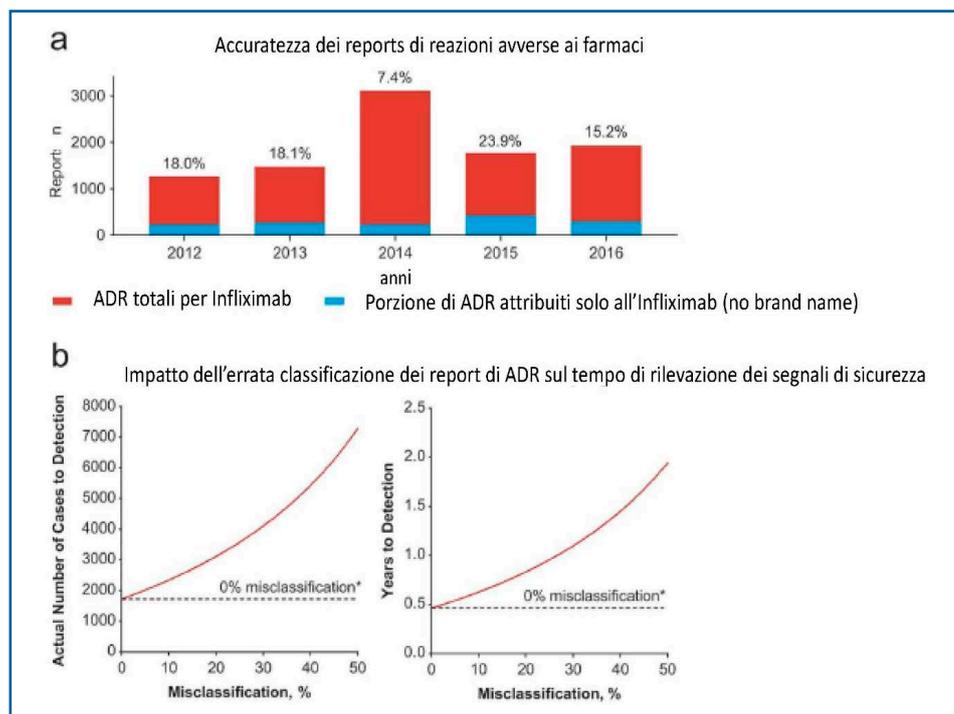
I farmaci biosimilari sono autorizzati con una procedura centralizzata europea, quando derivano da processi biotecnologici (Annex I Reg. 726/2004) o se il medicinale di riferimento è stato autorizzato con procedura centralizzata. Altri medicinali di origine biologica possono anche essere autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e/o decentrate dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso EMA [3]. L'EMA, oltre a richiedere l'esercizio di comparabilità tra biosimilari e originatore per l'autorizzazione all'immissione in commercio, nella linea guida EMA del 23 ottobre 2014 "Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04 Rev 1) ha indicato la possibilità di condurre alcuni studi clinici e non clinici (in vivo) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA (*European Economic Area*) da parte di un'Autorità Regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA (es. Paesi ICH), al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e per evitare la ripetizione di studi clinici non necessari [4, 6, 7]. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha chiarito che medicinali biologici e biosimilari non possano essere considerati come dei medicinali generici o equivalenti, escludendone, quindi, la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. L'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento poiché il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve (che non sono mai stati trattati), quanto per i pazienti già in cura. La scelta di prescrivere una cura con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane sempre una decisione lasciata al medico specialista, al quale è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari [6, 8, 9].

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la normativa europea

I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie che, come per tutti i medicinali, sono tenute a svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, nonché delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'EU-RMP di un prodotto medicinale biosimilare è un programma specifico di gestione del rischio e deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco biosimilare sul mercato ha un EU-RMP in corso, con una sintesi pubblicata nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea (EPAR).

La normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU) prevede che per tutti i prodotti medicinali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR) in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per la comunicazione di ADR relativa a tutti i prodotti biologici, tra i quali anche i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico, la denominazione del prodotto (*International Nonproprietary Name*, INN, seguito dal *manufacturer*), così come approvato, e il numero di lotto debbano essere incluse nella relazione di ADR. In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l'ha provocata [1, 8, 9]. La non corretta attribuzione, di un'associazione medicinale-ADR nel database di farmacovigilanza può deter-

Figura 1 Analisi delle ADR correlate a infliximab in 27 Stati europei [10].



minare un ritardo temporale nel rilevamento di un segnale di sicurezza. Un esempio è lo studio pubblicato da Vermeer e collaboratori nel 2016 (**Figura 1**) [10]. L'articolo riporta le analisi delle ADR in tre casi studio (reazioni di ipersensibilità all'infliximab, microangiopatia trombotica indotta da Interferone beta, aplasia eritroide pura indotta da Epoetina alfa); per semplificazione, sono state riportate solo le analisi di ADR correlate all'infliximab, tuttavia, i risultati ottenuti nei tre casi studio sono del tutto sovrapponibili. Le simulazioni eseguite hanno fornito gli stessi risultati, in termini assoluti, dell'effetto di errata classificazione delle ADR rispetto al rilevamento del segnale (*signal-detection*) atteso.

Nel grafico (a) viene mostrata l'accuratezza dei report di ADR correlati all'originatore infliximab e biosimilari sottomessi nella banca dati VigiBase tra il 2012 e il 2016. I dati sono stati raggruppati come report ADR totali e quelli che specificavano solo l'INN infliximab nei 27 stati europei. L'immagine (b) mostra l'impatto stimato di un'incorretta attribuzione dei report di ADR sul tempo di determinazione del segnale di sicurezza [10], tra cui un'individuazione ritardata dei rischi specifici del prodotto originatore o biosimilare, in particolare nell'individuazione di associazioni deboli di eventi farmacologici [10].

Partendo dal presupposto che i farmaci biosimilari richiedono una specifica tracciabilità delle ADR e che non devono essere trattati come medicinali generici, nella normativa europea del 2010 in materia di farmacovigilanza dei biologici, il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno sottolineato il requisito "di identificare chiaramente qualsiasi medicinale biologico prodotto, prescritto, dispensato o venduto negli Stati Membri che è oggetto di una sospetta reazione avversa, tenuto conto della denominazione del medicinale".

Sempre quanto riportato nella Direttiva 2010/84/EU che classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi, tali medicinali devono riportare un triangolo nero capovolto (▼) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo. I medicinali restano soggetti a monitoraggio aggiuntivo per un periodo di almeno cinque anni, o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato la necessità di tale monitoraggio. Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'EU-RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia di un medicinale che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione [1, 8, 9]. L'UE si è dotata di un sistema consolidato per il monitoraggio, la segnalazione, la valutazione e la prevenzione delle reazioni avverse per tutti i medicinali, compresi quelli biologici. Le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali e intraprendono le necessarie azioni regolatorie (per esempio, introduzione di nuove avvertenze nelle informazioni sul prodotto o limitazioni d'uso) per tutelare la salute pubblica. Per questa attività EMA designa uno Stato Membro come "Rapporteur", che condivide tale valutazione con tutte le autorità competenti europee [1, 8, 9]. Inoltre, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed il sistema EudraVigilance rappresentano strumenti essenziali di implementazione della legislazione europea attraverso la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR a farmaci biologici e biosimilari. Le attività previste dalla normativa di farmacovigilanza consentono di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e dei biosimilari [9].

Analisi di sicurezza delle segnalazioni dell'infliximab e dei suoi biosimilari tramite Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci. La RNF, attiva dal novembre 2001, è un database gestito direttamente dall'Agenzia italiana del farmaco e permette di creare una rete informatizzata che collega in un unico network AIFA, le Regioni (e i relativi Centri regionali di farmacovigilanza), le unità sanitarie locali, le aziende ospedaliere gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le industrie farmaceutiche.

L'Agenzia ha pubblicato, il 15 luglio 2019, i dati sull'analisi di sicurezza dei medicinali biosimilari sul portale AIFA, nell'Area Vigilanza Post-Marketing. Le analisi sono state effettuate sulle segnalazioni inserite fino al 15 novembre 2018 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in cui si riportano sospette reazioni avverse da farmaci biologici. L'estrazione dei dati è riferita a periodi differenti per ogni molecola in relazione alla diversa data di prima commercializzazione del biosimilare e alla data di inserimento della prima segnalazione per il biosimilare; nel caso di biosimilari in commercio da molti anni le analisi sono limitate al periodo 2016-2017, per renderle confrontabili con i dati disponibili per gli altri biosimilari valutati [11].

In questa disamina è stato preso in considerazione il profilo di sicurezza dell'infliximab e dei suoi biosimilari, medicinali sempre più utilizzati nella cura delle malattie infiammatorie croniche.

L'infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante. Il medicinale originatore è il Remicade, autorizzato il 13 agosto 1999 e in commercio dal 2000. La forma farmaceutica è una polvere per la preparazione di una soluzione per infusione. Contiene il principio attivo infliximab, un anticorpo monoclonale sviluppato per legarsi al fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa). Il Remicade è impiegato nei casi in cui altri medicinali o trattamenti non abbiano dato una risposta adeguata in soggetti adulti affetti dalle seguenti patologie: artrite reumatoide, in cui Remicade è impiegato in associazione a metotressato, malattia di Crohn, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi. La dose di Remicade per l'artrite reumatoide è solitamente di 3 mg per chilogrammo di peso corporeo, sebbene tale dose possa essere aumentata in caso di necessità [12].

I biosimilari attualmente in commercio sono Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessly. Inflectra e Remsima, sono stati autorizzati il 10 settembre 2013 e commercializzati a partire da febbraio 2015, mentre Flixabi è stato autorizzato il 25 maggio 2016 e commercializzato da giugno 2017 [13-15]. Inflectra, Remsima e Flixabi sono disponibili in commercio nella forma farmaceutica polvere per concentrato per soluzione per infusione. I dosaggi variano in base alle indicazioni terapeutiche e alla fascia di età [13-15]. Zessly è disponibile in commercio nella forma farmaceutica polvere per concentrato per soluzione per infusione dal 2020. Non sono stati riportati dati sulla farmacovigilanza poiché il biosimilare è stato autorizzato successivamente alla pubblicazione del report di farmacovigilanza di AIFA del 2019 e quindi non vi erano dati disponibili [11, 16].

Nell'analisi delle segnalazioni, effettuate da AIFA, sono stati considerati i seguenti parametri:

- la numerosità dei casi, la distribuzione nel tempo, la gravità delle reazioni segnalate, la distribuzione per classe sistemica organica (SOC - *System Organ Class*) delle reazioni e i termini preferiti (PTs - *preferred terms*) delle reazioni più ricorrenti per ogni medicinale;
- il tasso di segnalazione, ottenuto calcolando il rapporto tra il numero di segnalazioni e i dati di esposizione per ogni singolo medicinale, forniti dall'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) ed espressi in DDD (*Defined Daily Dose*). Per il 2018 è stata effettuata una proiezione al 15 novembre 2018 calcolata sulla base dei dati effettivi OsMed al 30 giugno 2018. Per il calcolo dei tassi, le segnalazioni sono state selezionate per data di inserimento in rete e non per data di insorgenza della reazione, in quanto questa voce non sempre è specificata nelle schede;
- la numerosità delle reazioni codificate con i *Preferred terms* (PT) secondo la nomen-

clatura utilizzata nel dizionario medico MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) frequentemente utilizzati, come mancanza di efficacia o progressione di malattia. I tassi relativi alle sospette reazioni di mancanza di efficacia riguardano le reazioni nel loro insieme e non i casi segnalati, in quanto in una stessa scheda può essere riportato più di un termine;

- distribuzione geografica delle segnalazioni e dei tassi di segnalazione [11].

Analisi delle segnalazioni relative a Remsima/Inflectra/Flixabi

In **Tabella 1** è riportato il tasso di segnalazione di sospetta reazione avversa Remsima/Remicade. Il tasso osservato era generalmente basso, salvo in Sicilia, dove era pari a 2,28; in questa regione 20 segnalazioni su 39 erano relative a una sospetta inefficacia del farmaco Remsima; tuttavia, solo in una è stato riportato lo *switch* da originatore a biosimilare.

Il tasso Inflectra/Remicade mostrava valori generalmente più elevati rispetto ai tassi Remsima/Remicade, con un picco in Emilia Romagna (39) dove però solo 2 segnalazioni su 19 erano relative a una sospetta mancanza di efficacia.

Il tasso Flixabi/Remicade era inferiore a 0,5, ma è stato valutato solo in Lombardia relativamente al 2018; nessuna di queste segnalazioni era relativa a mancanza di efficacia.

Le prime segnalazioni dei biosimilari di infliximab sono state inserite nella RNF a partire dal 2015. Per comodità di analisi sono stati presi in considerazione solo gli anni 2016, 2017 e 2018* (dato aggiornato al 15 novembre 2018) selezionando le segnalazioni inserite in RNF a partire dal 1° gennaio 2016. La **Tabella 1** riporta il numero delle segnalazioni, le DDD e i tassi di segnalazione per ciascun medicinale [11]. La DDD è un'unità di misura internazionalmente utilizzata per valutare il volume prescrittivo dei farmaci. Essa rappresenta, per ogni farmaco, la dose media utilizzata nella terapia di un individuo adulto nell'arco delle 24 ore, per l'indicazione principale di quel farmaco. La DDD rapportata a 1 milione di abitanti/anno (come riportato in **Tabella 1**) è un indicatore di esposizione ad un farmaco e consente di valutare quanti abitanti ogni 1.000.000, in un determinato territorio, hanno assunto quotidianamente il farmaco nell'arco di un periodo definito [17].

In merito alla distribuzione mensile, si osservano dei picchi per l'originatore Remicade nel 2016, probabilmente dovuto ad un fenomeno di *overreporting* [18], mentre per i biosimilari il tasso di segnalazione è quasi sovrapponibile (**Figura 2**).

Relativamente alla tipologia di reazioni, si riportano la distribuzione per classe sistemica organica (**Tabella 2**) e i primi 10 PT maggiormente segnalati per le varie molecole nel periodo 2016-2018 (**Tabella 3**) [11]. Le reazioni avverse più segnalate (dispnea, eritema, orticaria, prurito, ecc.) sono quelle afferenti alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", mentre tra i termini più segnalati vi sono le reazioni correlate ad infusione.

Tabella 1 Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'infliximab (2016-2018) [11].

	N° segnalazioni 2016	N° segnalazioni 2017	N° segnalazioni 2018 (al 15.11)	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 (proiezione al 15.11)	Tasso segnalazione per milione di DDD 2016	Tasso segnalazione per milione di DDD 2017	Tasso segnalazione per milione di DDD 2018
Remicade (originatore)	253	137	88	3.850.821	2.918.730	1.872.103	66	47	47
Inflectra	79	121	83	637.608	1.456.072	1.677.221	124	83	49
Remsima	83	97	94	1.538.846	2.154.480	1.979.671	54	45	47
Flixabi			35		41.734	583.901			60
Totale	415	355	300	6.027.275	6.571.015	6.112.896			

Figura 2 Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari dell'infliximab da gennaio 2016 al 15 novembre 2018 [11].

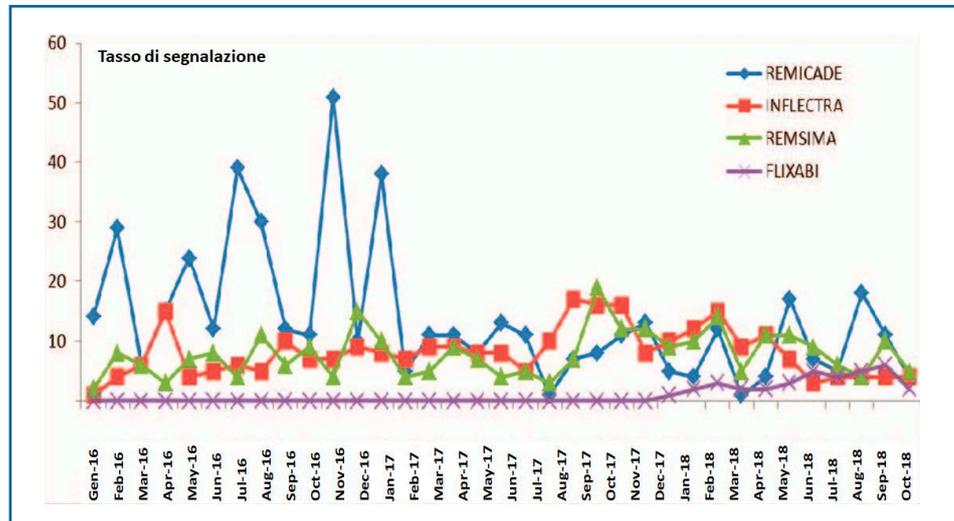


Tabella 2 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA [11].

MedDRA SOC	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	13	108	250	105
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	19	117	92	105
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9	75	64	71
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	4	19	87	30
Patologie vascolari	5	32	36	24
Patologie gastrointestinali	5	24	46	18
Infezioni ed infestazioni	2	20	58	11
Patologie del sistema nervosa	5	20	36	20
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	2	15	25	11
Disturbi del sistema immunitario	1	24	15	4
Patologie cardiache	2	12	14	15
Esami diagnostici	1	3	21	9
Patologie dell'occhio	1	10	9	6
Tumori benigni, maligni e non specificati (incluse cisti e polipi)		4	11	5
Patologie del sistema emolinfopoietico		2	5	4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1	3	6	1
Disturbi psichiatrici		3	3	3
Patologie renali e urinarie	1	2	5	1
Patologie epatobiliari		3	4	1
Problemi di prodotto		2	5	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		1		2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			1	2
Patologie congenite, familiari e genetiche			1	
Circostanze sociali				1
Procedure mediche e chirurgiche			1	

Tabella 3 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per PT del dizionario MedDRA (PT con più di 10 segnalazioni) [11].

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Farmaco inefficace	1	48	125	47
Dispnea	7	57	37	47
Eritema	5	30	29	31
Orticaria	7	27	28	21
Prurito	1	22	13	17
Rossore	1	25	18	8
Eruzione cutanea	2	22	11	13
Artralgia	2	9	26	10
Reazione correlata a infusione	1	14	17	10
Fastidio al torace		17	13	7

Segnalazioni di mancanza di efficacia sono state riportate per tutti i medicinali. Tuttavia, rappresentano una percentuale bassa rispetto a tutte le reazioni riportate per ciascun medicinale.

In merito alla provenienza geografica delle segnalazioni si osserva una disomogeneità territoriale con tassi di segnalazione più elevati in alcune regioni, per esempio in Sicilia e Lombardia, ipotizzando l'intervento di fattori locali (per esempio linee guida regionali), indipendenti dal profilo di sicurezza dei medicinali [11].

Tabella 4 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per PT del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia [11].

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA			REMICADE			REMSIMA			TOT
	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Farmaco inefficace	1	10	20	18	66	45	14	6	17	24	221
Non rispondente alla terapia			1		6	2	10		3	5	27
Condizione aggravate		6		1	4	1		1		1	14
Intolleranza a farmaco			1		3	1	1				6
Problema di potenza misurata del prodotto		1			3						4
Dispositivo inefficace							2				2
Progressione di malattia										1	1
Recidiva di malattia		1									1
Effetto farmacologico diminuito							1				1
Problema di sostituzione del prodotto		1									1
TOTALE	1	19	22	19	82	49	28	7	20	31	278
Tutte le ADR	86	180	245	162	500	240	164	174	175	172	
% ADR di mancata efficacia sul totale delle ADR	1%	11%	9%	12%	16%	20%	17%	4%	11%	18%	

Tabella 5 Distribuzione regionale del numero di segnalazioni, e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'infliximab (2016-2018) [11].

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA								
Regione	Segnalazioni 2016-2018*				Tasso di segnalazione			
	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi
Emilia Romagna	72	25	2		83	36	36	
Sicilia	66	64	86	5	157	95	169	121
Toscana	66	18	0	4	77	62		79
Lazio	26	20	6		29	20	46	
Veneto	15	9	25	4	381	12	33	38
Friuli Venezia Giulia	9	2	4		41	11	679	
Liguria	6	1	14		120	8	92	
Marche	4	1	9		48	3	35	
Lombardia	3	142	72	17	44	124	52	60
Prov. Auton. Trento	1	0	0		7	0		
Abruzzo	0	2	1		0	8	32	
Calabria	0	110	14		0	313	95	
Prov. Auton. Bolzano	0	0	2		0	0	26	
Puglia	0	0	2		0	0	3	
Sardegna	0	0	3	3	0	0	32	61
Umbria	0	3	4		0	17	64	
Campania	0	19	8	2		21	22	94
Piemonte	0	0	20			0	22	
Regione non specificata	15	62	2					

*dato aggiornato al 15 novembre 2018.

Conclusioni

Dall'osservazione dei tassi di segnalazione dei biosimilari (Inflectra, Remsima, Flixabi), si nota una riduzione nel tempo, mentre nel 2018 sono quasi sovrapponibili al tasso dell'originatore Remicade, ad eccezione del tasso di segnalazione del Flixabi, biosimilare immesso in commercio a luglio 2017. Nel 2018, il Flixabi si trovava in una fase iniziale di utilizzo, per questo motivo è possibile osservare un fenomeno di *over-reporting* chiamato effetto Weber, ovvero un aumento della segnalazione "influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione". L'effetto Weber prevede che sia attesa un'ipersegnalazione di reazioni avverse alla fine del secondo anno dalla data di autorizzazione e può portare a un bias nella valutazione di sicurezza [18].

Nell'analisi dei dati si evidenziano particolari differenze nel profilo delle reazioni segnalate, inoltre, si notano differenze regionali verosimilmente legate a fattori locali (linee di indirizzo e/o delibere regionali emanate dalle singole Regioni) ed indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale. In generale, dall'analisi sull'andamento delle segnalazioni e dall'analisi qualitativa delle reazioni segnalate (gravità, SOC e PT) non si evidenziano particolari problemi di sicurezza per i biosimilari dell'infliximab.

I farmaci equivalenti e biosimilari rappresentano una realtà consolidata per il mercato farmaceutico europeo, in grado di apportare significativi benefici tanto per gli utilizzatori che per i sistemi sanitari. Dall'ultimo rapporto OsMed del 2020 sul consumo dei medicinali, in Italia la più alta percentuale di consumo di farmaco biosimilare si registra per l'infliximab [19], per tale motivo il continuo monitoraggio da parte delle autorità competenti è prioritario per garantire la sicurezza dei pazienti. Il biosimilare è un farmaco da ritenersi del tutto intercambiabile all'originatore; esistono, infatti, numerose evidenze scientifiche e dati clinici in termini di sicurezza a supporto dell'uso dei biosimilari nella *real life*. I farmaci biosimilari non offrono, per definizione, benefici clinici rispetto ai farmaci originatori. Il beneficio atteso dalla loro immissione in commercio è rappresentato dal loro minore prezzo, e quindi dal conseguente effetto competitivo che si può generare creando nel tempo risparmi potenzialmente consistenti

nella spesa farmaceutica pubblica, che per il sistema sanitario, la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante.

Le scelte di ogni soggetto relative all'impiego di questi medicinali influiscono, direttamente o indirettamente, sulla tutela della sicurezza del paziente sottoposto al trattamento terapeutico con biologici o biosimilari. Per tale motivo, ciascuno è chiamato ad agire responsabilmente: la pubblica amministrazione, prevedendo l'acquisto dei biologici tramite specifiche gare d'appalto; il medico, operando trasparentemente ed incondizionatamente, e condividendo ogni informazione specifica con il paziente. Per raggiungere tali obiettivi, nonostante in materia sia già presente un evoluto quadro normativo europeo di riferimento, sarebbe auspicabile che i profili di sicurezza relativi ai farmaci biologici e biosimilari fossero approfonditi e disciplinati con ulteriori e più dettagliati interventi, per esempio la pubblicazione periodica dei dati dell'analisi di sicurezza sul sito delle Agenzie regolatorie e campagne informative territoriali per gli operatori sanitari.

Bibliografia

- [1] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
- [2] Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.
- [3] EMA Procedural advice for users of the Centralized Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications - Document September 2012 (EMA/940451/2011).
- [4] EMA Guideline. Similar biological medicinal products. (CHMP/437/04).
- [5] EMA Guideline. Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues. (CPMP/ICH/5721/03).
- [6] EMA Concept Paper. Revision of the guideline on similar biological medicinal product. (CHMP/BMWP/572643/2011).
- [7] ICH topic S6 - Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95).
- [8] First Position Paper, AIFA, sui farmaci biosimilari, versione definitiva pubblicata il 28 maggio 2013 disponibile al sito https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI
- [9] Second position Paper AIFA, sui farmaci biosimilari, versione definitiva pubblicata il 27 marzo 2018 disponibile al sito https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari
- [10] Vermeer NS, Ebbers HC, Straus SM, et al. The effect of exposure misclassification in spontaneous ADR reports on the time to detection of product-specific risks for biologicals: a simulation study. *Pharmaco-epidemiology and Drug Safety*. 2016; 25: 297-306.
- [11] Medicinali biosimilari - Analisi di sicurezza, pubblicato il 12 luglio 2019. Disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-analisi-di-sicurezza-aifa-sui-medicinali-biosimilari>
- [12] Riassunto caratteristiche del prodotto Remicade, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_it.pdf
- [13] Riassunto caratteristiche del prodotto Inflectra, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_it.pdf
- [14] Riassunto caratteristiche del prodotto Remsima, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_it.pdf
- [15] Riassunto caratteristiche del prodotto Flixabi, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_it.pdf
- [16] Riassunto caratteristiche del prodotto Zessy, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zessly-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [17] Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD disponibili al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
- [18] Ankur A, Rajinder KJ, Divya V. Relevance of the Weber effect in contemporary pharmacovigilance of oncology drugs. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13: 1195-1203.
- [19] Rapporto OsMed 2020, disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020>.