

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 2 • Settembre 2022

RASSEGNA

**La sfida della comunicazione pubblica
sul rischio dei vaccini anti COVID-19**

**Vaccini contro COVID-19 e influenza stagionale:
costi delle vaccinazioni per i soggetti over 60**

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 2 • Settembre 2022

Sommario

- ▶ **RASSEGNA**
La sfida della comunicazione pubblica sul rischio dei vaccini anti COVID-19 5
Marco Tuccori
Vaccini contro COVID-19 e influenza stagionale: costi delle vaccinazioni per i soggetti over 60 9
Paola De Compadri
- ▶ **SELEZIONE DELLA LETTERATURA** 17
 - ▶ **Statine nella prevenzione cardiovascolare: pro e contro**
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

Cari colleghi,

in questo secondo numero del 2022 sono presenti due rassegne. La rassegna di Tuccori analizza la sfida posta dalla pandemia da SARS-CoV-2 nell'ambito della comunicazione della scienza alla popolazione, della percezione dei rischi correlati alle vaccinazioni e del contributo dei media e discute quali strategie possono essere messe in atto per rispondere adeguatamente ai bisogni collettivi e individuali di conoscenza. La rassegna di De Compadri valuta e confronta, attraverso un'approfondita revisione della letteratura, diverse caratteristiche dell'influenza stagionale e del COVID-19, analizza i trial che hanno studiato le due vaccinazioni combinate e riporta i risultati dell'analisi economica sui costi delle singole vaccinazioni nel contesto italiano. Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati due elaborati. Nel primo, di Rosestolato et al., viene descritto un progetto di farmacovigilanza mirato alla valutazione del profilo di sicurezza dell'antibiotico azitromicina prima e durante la pandemia da COVID-19, utilizzando i dati del database di farmacovigilanza EudraVigilance.

Nel secondo, di Lo Iacono et al., viene riportata una analisi della sicurezza degli anticorpi monoclonali utilizzati in Italia contro la malattia da SARS-CoV-2, con particolare attenzione alla segnalazione di riduzione della saturazione di ossigeno emersa da un caso clinico ospedaliero.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

LA SFIDA DELLA COMUNICAZIONE PUBBLICA SUL RISCHIO DEI VACCINI ANTI COVID-19

The challenge of public risk communication about COVID-19 vaccines

Marco Tuccori

Sezione Dipartimentale di Monitoraggio delle Reazioni avverse ai farmaci - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Keywords

Vaccines
COVID-19
Risk communication
Adverse events
Transparency

Abstract

The COVID-19 pandemic represented an unprecedented challenge for vaccine risk communication. The emergency occurred in an exceptional historical context characterized by a political situation of low trust in institutions (populism), with a significant prevalence of functional illiteracy in the population, and in the maximum communicative power of the history of humanity linked to the spread of use of smartphones and social media. However, public institutions have been able to develop communication strategies aimed at resolving the concerns expressed by public opinion through the media. The story of thrombosis and thrombocytopenia associated with COVID-19 adenoviral vector vaccines has particularly complicated the communication framework and required a specific strategy. In Italy, the contribution of the Regional Pharmacovigilance Centers and health professionals made the risk communication campaign on COVID-19 vaccines particularly effective.

Comunicazione: una sfida complicata dalla pandemia

La pandemia sarà studiata per anni anche da chi si occupa di comunicazione della scienza e percezione del rischio in quanto è stata la prima pandemia dell'era digitale, e la popolazione è stata investita da una quantità sovrabbondante di informazioni di qualità difficilmente verificabile, in cui il rumore di fondo è diventato più forte del segnale.

La comunicazione del rischio dei vaccini è certamente uno dei cardini del successo di una campagna vaccinale. Nel caso dei vaccini anti COVID-19, la comunicazione pubblica è stata messa a dura prova da un terreno emergenziale non certo fertile, che in effetti non poteva essere confrontato con nessuna esperienza precedente.

La situazione comunicativa non è stata peculiare semplicemente perché una pandemia di questa portata si verifica (per fortuna) una volta ogni 100 anni, ma perché si è inserita nel periodo della storia dell'umanità che ha raggiunto il massimo livello di efficienza comunicativa. Grazie a smartphone e social media, infatti, non è mai stato così semplice non solo ricevere passivamente informazioni ma anche trasmetterle o amplificarle attivamente. La salute è spesso argomento di dibattito su questi canali, che sono diventati estremamente appetibili anche per indagini di Farmacovigilanza. Se da un lato la potenza comunicativa dei social media può essere sfruttata dalla comunicazione pubblica sui vaccini, dall'altro la possibilità di diffondere preoccupazioni e paure, a volte legittime ma spesso infondate, viaggia alla stessa velocità [1]. È importante sottolineare che i social media rappresentano un termometro piuttosto preciso della percezione del rischio della popolazione. Lo studio della comunicazione sui social media ci permette oggi di formulare quesiti specifici in linea con le preoccupazioni degli utenti e quindi di costruire campagne di comunicazione mirate, incentrate sulle risposte a questi quesiti [2]. Ad esempio, una delle maggiori preoccupazioni sui vaccini anti COVID-19 era legata ai tempi insolitamente rapidi di sviluppo e commercializzazione che non avrebbero potuto consentire test adeguati di sicurezza. In risposta a questa preoccupazione, le campagne di comunicazione pubblica si sono concentrate molto su questo quesito specifico sviluppando infografiche che mostravano lo sviluppo dei vaccini anti COVID-19 con le fasi "in parallelo" rispetto a quelli tradizionali con le fasi "in sequenza", con conseguente risparmio di tempo.

Corrispondenza: Marco Tuccori. E-mail: marco.tuccori@gmail.com

Anche la situazione politica non ha certo favorito la comunicazione pubblica sulla sicurezza dei vaccini. Considerando che la credibilità delle istituzioni è essenziale nella comunicazione del rischio di farmaci, l'affermazione in molti paesi di ideologie populiste ha rappresentato fin da subito un ostacolo importante da superare. Queste ideologie sono infatti accompagnate da sentimenti di anti-politica che inquadrano le istituzioni, comprese quelle sanitarie, come poco credibili e promotrici di complotti più o meno creativi. Tra queste, l'idea che una vaccinazione di massa possa essere uno strumento occulto di controllo ha preso piede soprattutto negli strati della popolazione meno scolarizzati. Con queste premesse, la capacità di valutare l'affidabilità di una fonte di una informazione è diventata quindi un requisito essenziale per non cadere nella trappola delle *fake news* e sviluppare pregiudizi nei confronti dei vaccini. Per questo motivo, la dimensione del problema è proporzionale alla prevalenza dell'analfabetismo funzionale [2]. Secondo la definizione OCSE, "un analfabeta funzionale è una persona che non è in grado di impegnarsi in tutte quelle attività in cui l'alfabetizzazione è richiesta per il funzionamento efficace della sua comunità e che non è in grado di usare la lettura, la scrittura e il calcolo per la propria crescita personale e della comunità". Nel linguaggio comune questa definizione ha acquisito un'accezione più negativa ovvero una persona che legge, scrive, lavora, comunica senza effettivamente avere compreso a fondo quello di cui sta parlando. In Italia è presente una delle situazioni più critiche tra i paesi occidentali in termini di prevalenza dell'analfabetismo funzionale. Le stime peggiori, risalenti ad un rapporto ONU del 2009, parlano del 47% [3]. Sebbene questi numeri vadano letti con una certa cautela, principalmente perché la metodologia di rilevazione è molto variabile tra gli studi e non ci sono definizioni standard, è chiaro che una grossa fetta della popolazione avrà bisogno di una comunicazione molto specifica per scegliere di vaccinarsi con la consapevolezza necessaria. Questo soprattutto nell'ottica di raggiungere un numero di soggetti vaccinati sufficiente a garantire una certa immunità di gregge.

La strategia italiana

La strategia delle istituzioni italiane per la comunicazione del rischio dei vaccini anti COVID-19 è stata quindi quella della massima trasparenza e ha richiesto tutte le forze disponibili. In particolare, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), seguendo anche indicazioni della *European Medicine Agency* (EMA), ha pianificato fin dal dicembre 2020 (mese nel quale sono poi effettivamente iniziate le vaccinazioni) *meeting* di valutazione delle segnalazioni spontanee di eventi successivi all'immunizzazione con cadenza quindicinale o mensile. A queste facevano seguito rapporti mensili dettagliati nei quali il tasso di segnalazione era stimato in base al numero di dosi di vaccino somministrate. In questo senso la possibilità di descrivere un numeratore è sempre un requisito fondamentale per aiutare la comprensione della dimensione di un rischio soprattutto in situazioni dove il rischio percepito è particolarmente più alto di quello effettivo. Questi rapporti sono stati diffusi prevalentemente attraverso la rete internet e con largo impiego dei social media. Per questi ultimi sono state predisposte anche delle infografiche, uno strumento comunicativo che utilizza dei disegni in sostituzione o affiancamento dei numeri, per migliorare la comprensione delle informazioni. I rapporti mensili fornivano inizialmente una panoramica generale degli eventi avversi, ma, con il manifestarsi di eventi specifici, la preoccupazione della popolazione si è concentrata su alcuni disturbi di organo o sistema oggetto delle segnalazioni spontanee e del relativo clamore mediatico. Il rapporto mensile ha quindi iniziato a produrre approfondimenti specifici per rispondere ai dubbi espressi dalla popolazione. Alleato fondamentale di AIFA in questa attività di valutazione dei dati e diffusione delle informazioni è stata la Rete dei Centri Regionali di Farmacovigilanza italiani e dei responsabili delle aziende sanitarie locali. Anni fa, a fronte di uno smantellamento di questi centri in vari paesi europei, stimolato da una politica accentratrice di EMA, l'AIFA decise invece di investire nel potenziamento di questi centri. Il risultato è che, con l'arrivo dello tsunami delle segnalazioni di eventi avversi da vaccini anti COVID-19, l'Italia ha potuto contare su un pool di professionisti con esperienza decennale nel settore che ha saputo gestire al meglio la temperatura della popolazione e soprattutto ha potuto farlo in maniera capillare sul territorio.

Vaccini e comunicazione del rischio

L'intenzione di vaccinarsi può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la percezione del rischio correlato alla malattia, ma anche vaccinazioni precedenti, paura del contagio e gravità della patologia possono avere un ruolo chiave: per questo, una comunicazione pubblica che tenga conto di questi fattori può rendere più efficace la risposta all'epidemia da parte della popolazione.

La campagna vaccinale e di conseguenza anche la relativa campagna di comunicazione hanno dovuto quindi confrontarsi con una situazione estremamente dinamica nel tempo e nello spazio, con periodi scanditi soprattutto dalle informazioni circolanti sui media [4]. Ad esempio, la notizia che i vaccini sarebbero stati presto disponibili ha stratificato la popolazione sostanzialmente in tre grossi gruppi in base alla compliance e con implicazioni sulla comunicazione del rischio diverse. La maggior parte della popolazione ha accolto con entusiasmo la notizia probabilmente perché esausta per le restrizioni imposte dalla malattia e fiduciosa nella scienza. Questi soggetti sono stati i più collaborativi e hanno cercato di prenotare una vaccinazione non appena è stato possibile in base alla categoria di priorità di appartenenza. Una quota rilevante della popolazione si è attestata su una posizione di dubbio e incertezza. Molti di questi soggetti hanno cercato di rimandare la vaccinazione in attesa che ci fossero più informazioni. Il terzo gruppo, fortunatamente il meno numeroso, è quello degli storicamente ostili alla vaccinazione. Per questa popolazione è molto difficile produrre una comunicazione efficace proprio perché la loro avversione al vaccino è profondamente radicata e fondata su preconcetti. Questi soggetti tenderanno invece a diventare attivisti nel contrastare la comunicazione pubblica alimentando l'insicurezza nella popolazione e si vaccineranno solo a fronte di rigide restrizioni imposte dai governi (es. obbligo di green pass per accedere a molti servizi).

Anche le conoscenze disponibili sulla sicurezza dei vaccini sono progressivamente aumentate e con esse la capacità delle istituzioni di fornire delle risposte. Il primo periodo della campagna vaccinale è stato particolarmente critico perché la capacità del sistema di fornire risposte alle richieste della popolazione era molto limitato. In queste situazioni è estremamente importante comunicare anche l'incertezza per mantenere il massimo livello possibile di trasparenza. Se non ci sono evidenze per supportare una risposta che comporta un impegno clinico di qualsiasi genere è opportuno che il paziente ne sia informato e che scelga con la consapevolezza dei limiti delle conoscenze disponibili. Tra le domande più frequenti rivolte ai Centri Regionali di Farmacovigilanza troviamo ad esempio quelle sull'opportunità di ricevere la seconda dose in situazioni nelle quali si erano verificati eventi avversi con la prima dose. In queste situazioni un altro aspetto importante è la coerenza. Risposte diverse da fonti diverse generano confusione e possono aumentare l'esitazione nei confronti della vaccinazione. Per questo è opportuno organizzare documenti di "domande e risposte frequenti", coordinate possibilmente a livello nazionale, che devono essere disponibili per tutti gli operatori sanitari ed essere aggiornati frequentemente.

Comunicazione: un approccio personalizzato al singolo cittadino

I fatti di cronaca legati al vaccino AstraZeneca hanno portato gli italiani a fare i conti con una difficile equazione psicologica tra rischi e benefici, una valutazione lontana però dal potere essere totalmente razionale e basata sulle evidenze, ma che si scontra fortemente con il percepito dei cittadini.

L'andamento della comunicazione del rischio durante la campagna vaccinale è stato fortemente condizionato dall'identificazione della trombosi con trombocitopenia come possibile evento avverso dei vaccini a vettore adenovirale ChAdOx1 (Vaccino AstraZeneca) e (successivamente) Ad26.COV2.S (vaccino Jansen-Johnson&Johnson). In un primo momento la possibilità che gli eventi trombotici si fossero verificati in maniera accidentale nel periodo post vaccinale sembrava l'ipotesi più probabile. Con l'acquisizione di nuove conoscenze è stata invece identificata nel mese di marzo 2021 una possibile causalità tra vaccinazione con vaccini a vettore adenovirale ed eventi trombotici. In quel momento storico la disponibilità di una alternativa apparentemente più sicura, ovvero i vaccini a mRNA, era limitata e si attendevano nuove forniture. La percezione del rischio era inoltre condizionata dalla pressione in diminuzione dell'epidemia con l'approssimarsi della stagione estiva. Questa situazione non ha ridotto il desiderio della popolazione di vaccinarsi ma ha fatto sì che molti ritenessero opportuno rimandare la vaccinazione fino alla disponibilità di vaccini a mRNA. Il beneficio dei vaccini a vettore adenovirale rimaneva invece enormemente favorevole a fronte della pressione dell'epidemia sugli ospedali e del numero di decessi giornalieri. Pertanto, la comunicazione si è orientata nella direzione della massima trasparenza e del miglioramento della percezione del rischio nella popolazione, cercando di avvicinarla a quella reale. Una strategia efficace che ha aiutato a comprendere la dimensione del rischio è stata quella di confrontare il rischio stimato di eventi trombotici successivi a vaccina-

zione (4 casi su 1.000.000 di vaccinati) con lo stesso rischio associato ad esposizioni legate all'esperienza comune, desiderabili o socialmente accettate, quali il fumo di sigaretta (1763 casi su 1.000.000 di fumatori), i lunghi viaggi in aereo (circa 1 caso su 1.000.000 di voli oltre 12 ore) o l'uso di contraccettivi orali (500-1200 casi ogni 1.000.000 di donne). In ogni caso per questo tipo di comunicazione è molto importante che le istituzioni cerchino il supporto degli operatori sanitari e, in particolare, dei medici di famiglia, che possono ottenere la fiducia dei pazienti in maniera più efficace. Uno schema molto semplice di passi per comunicare con il paziente nel contesto specifico descritto sopra, sviluppato da Laesk et al. [5], (2021), è riportato in **Tabella 1**.

Tabella 1 Struttura di comunicazione medico-paziente suggerita per un paziente di sesso femminile e di età superiore a 55 anni che esita di fronte alla possibilità di essere vaccinato con il vaccino a vettore adenovirale per il COVID-19. *Modificata da Laesk J et al. [5]*

Pratica comunicativa	Esempio
Stimolare domande e preoccupazioni	"Mi hai detto che sei preoccupata di fare il vaccino per il COVID-19. Puoi dirmi qualcosa di più?"
Comprendere le preoccupazioni	"Capisco che tu abbia dei dubbi e delle preoccupazioni"
Predisporre una discussione strutturata	"Discutiamo insieme le tue preoccupazioni sul rischio di trombosi per te e sui possibili benefici di ricevere il vaccino il prima possibile. Che ne dici?"
Condividere le conoscenze	"Posso raccontarti cosa so sull'argomento fino ad ora? Il rischio legato al vaccino è piccolo – circa 16 persone ogni milione di vaccinati che ha la tua età. Può essere abbastanza grave se non preso in tempo. Qui puoi trovare informazioni sul rischio di questa rara sindrome trombotica insieme al rischio di finire in terapia intensiva con il COVID-19. Ho anche altre informazioni interessanti. Questo può aiutare la tua decisione".
Stimolare potenziali motivazioni a vaccinarsi	"Che cosa sarebbe importante sapere/fare per te per ricevere il vaccino adesso?"
Fornire delle opzioni, condividere raccomandazioni personalizzate	"Quindi riassumendo, le tue opzioni sono a) non vaccinarsi; b) attendere che siano disponibili dosi del vaccino a mRNA; c) o fare adesso il vaccino a vettore adenovirale. Ci sono motivazioni contro e a favore di ciascuna scelta. Considerando tutto quello che ci siamo detti, da che parte propendi?" "Rispetterò ogni tua decisione. Vorrei vederti vaccinata subito invece che tra qualche tempo".
Lasciare aperto il dialogo	"Se ci sarà un'intensificazione dell'epidemia, aumenterà il rischio che tu ti ammali di COVID-19. Potresti rivedere la tua decisione in quel caso?"

In conclusione, la comunicazione del rischio dei vaccini anti COVID-19 ha rappresentato una sfida senza precedenti per le istituzioni. Tuttavia, grazie ad una analisi accurata dei processi comunicativi e delle preoccupazioni specifiche della popolazione, nella gran parte dei paesi si è prodotta una risposta adeguata ai bisogni delle persone. In Italia la comunicazione del rischio ha funzionato grazie in particolare al coordinamento tra l'agenzia regolatoria e le istituzioni locali, compresi i Centri Regionali di Farmacovigilanza, e al contributo degli operatori sanitari.

Bibliografia

- [1] Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, Blandizzi C. The Impact of the COVID-19 "Infodemic" on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2020; 43(8): 699-709.
- [2] Vágvölgyi R, Coldea A, Dresler T, Schrader J, Nuerk HC. A Review about Functional Illiteracy: Definition, Cognitive, Linguistic, and Numerical Aspects. *Front Psychol.* 2016; 7:1617.
- [3] United Nation Development Report - Human Development Report 2009.
- [4] Convertino I, Ferraro S, Blandizzi C, Tuccori M. The usefulness of listening social media for pharmacovigilance purposes: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(11): 1081-1093.
- [5] Laesk J, Carlson SJ, Attwell K, Clark KK, Kaufman J, Hughes C, Frawley J, Cashman P, Seal H, Wiley K, Bolsewicz K, Steffens M, Danchin MH. Communicating with patients and the public about COVID-19 vaccine safety: recommendations from the Collaboration on Social Science and Immunisation. *Med J Aust.* 2021; 215(1): 9-12.e1.

VACCINI CONTRO COVID-19 E INFLUENZA STAGIONALE: COSTI DELLE VACCINAZIONI PER I SOGGETTI OVER 60

Vaccines against COVID-19 and Seasonal Influenza: costs of the vaccinations for over 60 subjects

Paola De Compadri

Centro di Economia Sanitaria (Cesav), Istituto Mario Negri, Milano

Keywords

Influenza
COVID-19
Endemic
Elderly
Costs

Abstract

COVID-19 has become recently a global pandemic with high levels of morbidity and mortality, particularly in case of old people and patients with comorbidities. 90% of virologists and immunologists think that the SARS-CoV-2 virus won't disappear, but it will remain in our environment as an endemic virus. We think that in the future we'll be able to do a seasonal vaccine adapted to the virus variants like in case of Influenza. With the aim of making a comparison between the two pathologies (Seasonal Influenza and COVID-19) we made a search in PubMed, but we retrieved just few articles because the existing information is scarce. We also evaluated a recent Clinical Trial comparing efficacy and side effects of the two vaccines concomitant administration. Finally, we estimated the costs of the two vaccines administration to a target of over 60 years old people. On the basis of our review, COVID-19 patients developed more respiratory complications when compared to Influenza patients; moreover, COVID-19 patients recovered in an Intensive Care Unit (ICU) needed the mechanical ventilation like Influenza patients in an ICU, but they required a longer treatment and presented a higher risk of mortality. According to the Clinical Trial analyzed, the concomitant administration of the Influenza and COVID-19 vaccines presented limited side effects, the same efficacy and a lower cost; however, further research is needed to confirm these results. In conclusion, evidence seems to suggest that both the vaccinations are essential, particularly in case of frail subjects. Moreover, it seems important to emphasize the possibility that the SARS-CoV-2 virus will become endemic and will require a seasonal vaccination based on new virus variants.

Introduzione

Durante l'estate è arrivata la decisione di EMA di estendere la quarta dose di vaccino anti-COVID agli over 60 e ai soggetti fragili. La campagna vaccinale è cominciata il 13 luglio e continuerà dopo l'estate. E da settembre, come ogni anno, si comincerà anche a parlare di vaccino antinfluenzale: il target d'età è più o meno lo stesso. Diventa perciò importante valutare le opportunità della somministrazione concomitante.

Le misure di prevenzione della nuova infezione SARS-CoV-2 sono state basate su un confronto con l'influenza, in alcuni casi ritenuta una patologia simile (in modo specifico in caso di Omicron) [1], ovviamente per le persone che hanno completato il ciclo vaccinale, anche perché i virus presentano modi simili di trasmissione e causano patologie respiratorie [2]. Peraltro, l'infezione da SARS-CoV-2 si è evoluta nella recente pandemia globale con elevati livelli di morbilità e mortalità, mettendo in difficoltà i sistemi sanitari impreparati ad affrontare un simile evento. I pazienti affetti da SARS-CoV-2 o influenza hanno mostrato una proporzione simile di diagnosi di infezione polmonare batterica; ciò nonostante, la patologia da SARS-CoV-2 ha presentato livelli molto più elevati di mortalità, soprattutto in caso di persone anziane, fragili e con comorbidità. Bisogna però ricordare che per l'influenza esisteva già un vaccino e questo può avere sicuramente ridotto i casi di infezione e la gravità della patologia; diversamente la vaccinazione contro il COVID-19 è più recente ed una copertura sufficiente ad influenzare l'andamento della pandemia è stata raggiunta solo a fine 2021 - inizio 2022 [3]. In effetti, i programmi di vaccinazione contro il COVID-19 hanno permesso di prevenire milioni di casi di infezione da SARS-CoV-2 e molte morti in tutto il mondo [4]. È

Corrispondenza: Paola De Compadri. E-mail: pdecompadri@gmail.com

attualmente prevedibile la necessità di effettuare una vaccinazione stagionale [5] come per l'influenza, sperando che tale pandemia [6] si trasformi in un prossimo futuro in una endemia.

È già in fase di studio (trial clinico fase 4: ISRCTN14391248) [7] una modalità vaccinale che prevede la “somministrazione concomitante del vaccino antinfluenzale e del vaccino anti-COVID-19” (ComFluCov); tale trial è pervenuto alla conclusione che la somministrazione concomitante non determina problemi di sicurezza e permette risposte anticorpali per entrambi i vaccini. Nel corso della precedente stagione influenzale è stato raccomandato di aspettare almeno 14 giorni dopo il vaccino anti-influenzale per effettuare il vaccino contro COVID-19, ma questa raccomandazione ha avuto il solo obiettivo di distinguere gli effetti collaterali relativi ai due vaccini. Inoltre, la somministrazione concomitante permetterebbe di ridurre probabilmente i costi di somministrazione dei due vaccini e sicuramente i costi di trasporto dei pazienti al centro vaccinale. Peraltro, sembra doveroso sottolineare che prima di esprimere giudizi assoluti circa la somministrazione concomitante delle due vaccinazioni sono necessarie ulteriori ricerche. È difficile che la pandemia da COVID-19 pervenga ad una fine naturale: è probabile una situazione endemica dell'infezione ovvero quella in cui i valori permangono statici, non si riducono e non aumentano; ricordiamo che l'influenza è una patologia endemica. Tuttavia, è difficile prevedere quale sarà il modello endemico assunto dal virus SARS-CoV-2 [8]. Alcuni scienziati ritengono che il vaccino dovrà essere rivisto ogni anno come per l'influenza, anche se le precedenti vaccinazioni dovrebbero permettere di evitare l'insorgere di casi gravi. Sicuramente, avere ottenuto il cosiddetto “effetto gregge” nell'ambito della popolazione permette di ridurre il numero dei casi di questa patologia e la loro gravità [9]. In ogni modo, al momento non vi sono certezze assolute e, come ad es. nel caso del morbillo, l'immunizzazione determinata dalla vaccinazione potrebbe perdurare nel tempo e non necessitare di un richiamo annuale come per l'influenza.

Influenza stagionale e COVID-19

A livello internazionale, nel corso dei due anni critici per l'epidemia da COVID-19 (2020, 2021), sono stati realizzati alcuni studi di carattere empirico al fine di effettuare confronti tra le due patologie “Influenza Stagionale” e “COVID-19” e ottenere utili informazioni in termini di: ospedalizzazioni, ricoveri in unità di cura intensiva (UCI), terapie, mortalità, guarigioni e qualità della vita. I dati esistenti che permettono di effettuare un confronto tra queste due patologie sono pochi, nonostante sembri evidente che tra le due patologie vi siano importanti differenze tra il numero di pazienti che sviluppa infezioni virali respiratorie gravi ed il tasso di mortalità.

Dopo avere fatto una ricerca in PubMed con le seguenti parole chiave: Covid AND Influenza AND confronto, abbiamo scelto gli articoli per noi pertinenti in relazione all'obiettivo di confrontare le due patologie in discussione. Tali studi (2 europei: uno tedesco, uno francese; 2 extra-europei: uno cinese, uno statunitense) sono illustrati in **Tabella 1**.

Tabella 1 Confronto tra Influenza e COVID-19

Autori	Piroth L	Cobb L N	Ludwig W	Chong W H
Anno	2021	2021	2021	2021
Paese	Francia	USA	Germania	Cina
Patologie	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza	COVID-19 vs Influenza
Fonte Dati	Database amministrativo francese	Analisi registrazioni mediche	Dati anonimi SSN tedesco	PubMed, Cochrane Library SCOPUS e Web of Science databases
Obtv. studio	Confronto COVID-19 vs Influenza	Confronto indiretto rischio mortalità	Confronto in termini di gravità: UTI, ventilazione meccanica, gravità patologia	Confronto in termini di utilizzo della ECMO (caratteristiche cliniche e risultati) tra COVID e Influenza
Tipo di studio	Studio di corte retrospettivo	Confronto retrospettivo dati clinici	Confronto retrospettivo dati clinici	Review, metanalisi

>>> *Continua*

Autori	Piroth L	Cobb L N	Ludwig W	Chong W H
Campione	89.530 pazienti Cov; 45.819 Inf	65 pazienti critici con Cov e 74 con Inf	2343 pazienti ospedalizzati con Cov; 6752 con Inf	129 pazienti COVID e 140 pazienti Influenza
Caratteristiche Pazienti	Età media: Cov 68 anni (52-82); Inf 71 anni (34-84); Maschi ospedali- zati con Cov > Femmine	Età media: Cov 60,4±15,7 e; Inf 56,8±17,6 anni; pazienti Cov: in maggior misura Maschi, BMI >	54% Maschi (frequenza doppia di pazienti Cov gravi rispetto a quelli Inf)	Caratteristiche cliniche simili, BMI simile, punteggio SOFA e serum pH simili
Comorbidità Pre-esistenti	Cov: obesità, diabete, ipertensione, disli-pidemia; Inf: infarto, BPCO, anemia, cirrosi	Cov: malattie renali croniche e diabete	Ipertensione, diabete mellito, malattie renali croniche, BPCO, per entrambe le patologie	Per entrambi: diabete mellito, ipertensione, immuno- compromissione
Ospedalizzazioni	SI: Cov da 1 marzo a 30 aprile 2020; Inf da 1 dicembre 2018 a 28 febbraio 2019	SI	SI: Pazienti con più di 49 anni hanno presentato più dei ¼ delle ospedalizzazioni	SI: sono pazienti ospedalizzati
UCI	SI: bisogno Cov > e tempi permanenza Cov doppi	SI: Ricoverati in UCI: tra 1 gennaio 2019 al 15 aprile 2020	SI: più elevata per Cov: 21% vs 13%	SI
Trattamenti	Bisogno ventilazione meccanica > in pazienti Cov	Bisogno ventilazione meccanica invasiva simile, ma miglioramenti < in pazienti Cov con periodi in O2 >	Bisogno ventilazione meccanica > nei pazienti Cov rispetto a quelli con Inf: 15% vs 9%	ECMO
Mortalità	Ospedaliere: Cov 16,9% vs Inf 5,8%; tasso standard Cov 2,8%	Ospedaliere in UCI: Cov 40% vs Inf 19%	Ospedaliere più del doppio per Cov vs Inf: 14% vs 6%	Tasso mortalità Cov vs Inf: 45% vs. 42,6%
Conclusioni	I pazienti con Cov hanno presentato una mortalità > e complicanze respiratorie >. I pazienti con Cov ospedalizzati sono stati più del doppio, ma con < permanenza (2 mesi vs 3)	Nelle UCI vi è stato bisogno della ventilazione meccanica per entrambi i tipi di pazienti, ma per i pazienti Cov i risultati sono stati peggiori; inoltre, i pazienti Cov hanno presentato un rischio di mortalità >	I pazienti Cov presentavano una mortalità ospedaliere più elevata e risultati clinici peggiori rispetto all'Inf.	Le caratteristiche cliniche, la durata di ECMO e la mortalità sono risultati confrontabili tra i pazienti con Cov e quelli con Inf. trattati con ECMO a causa di ipossiemia refrattaria. La durata della ventilazione meccanica prima della ECMO non ha influenzato i risultati. I pazienti con Cov beneficiano della terapia con ECMO come quelli con Inf

Cov: COVID-19; Inf: influenza; BMI: body mass index; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; ECMO: Extracorporeal Membrane Oxigenation; SOFA score: score di gravità della malattia basata su "sequential organ failure assessment"; UTI: Unità di Terapia Intensiva

Revisione della Letteratura

Influenza e COVID-19 presentano diversi aspetti in comune, e molti studi hanno confrontato sintomi e outcome clinici. La percentuale di persone sintomatiche che richiedono un ricovero ospedaliero è più alta per le infezioni da COVID-19 rispetto all'influenza, e il rischio di ricovero in terapia intensiva è superiore.

I quattro studi (**Tabella 1**) [10-13] che hanno effettuato il confronto tra le patologie Influenza e COVID-19 (tutti realizzati nel corso del 2021) hanno presentato alcuni risultati rilevanti e talvolta assimilabili; nei vari studi, in linea di massima, il confronto è stato focalizzato sul rischio di mortalità, sulla gravità della patologia, sul ricovero in UCI (Unità di Terapia Intensiva), sul trattamento tramite ventilazione meccanica o ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxigenation*). I pazienti inseriti nei campioni degli studi in analisi presentavano caratteristiche diverse in relazione al tipo di infezione: Influenza o COVID-19. Il gruppo di pazienti COVID-19 presentava un'età media minima di 48,5 anni e massima di 79 anni; il gruppo di pazienti con Influenza presentava un'età media minima di 36,6 anni e massima di 79,2 anni [9, 10]. I pazienti COVID-19 avevano comorbidità quali obesità, diabete, ipertensione, dislipidemia, malattie renali, BPCO; i pazienti con Influenza avevano comorbidità quali infarto, anemia, cirrosi, malattie renali, BPCO, diabete, ipertensione. In linea di massima, i soggetti con più di 49 anni presentavano il 75% in più di ospedalizzazioni; i soggetti con COVID-19 hanno mostrato un bisogno maggiore di ricoveri in UCI (21% vs 13%) e tempi maggiori di permanenza [11]; ancora, il bisogno di ventilazione meccanica è risultato superiore nei pazienti COVID-19 (15% vs 9%), ma i miglioramenti sono sembrati minori nonostante i tempi maggiori di ossigenazione [11]. La mortalità ospedaliere è risultata più del doppio per i pazienti COVID-19 (16,9% vs 5,8% [9]; 14% vs 6% [11]) e più elevata nelle UCI (40% vs 19%) [10], ma simile in caso di ILI (*Influenza*

Like Illness) grave e pazienti in ECMO (45% vs 42,6% [12]). Concludendo, in base allo studio francese [10] i pazienti malati di COVID-19 inseriti nel campione hanno presentato complicanze respiratorie più elevate rispetto all'altro gruppo di pazienti in osservazione e una maggiore mortalità rispetto ai pazienti con influenza; conseguentemente sembra auspicabile implementare la ricerca di vaccini sempre migliori attivi contro il COVID-19 e specifici trattamenti indicati.

Lo studio americano [11] sostiene che nell'ambito delle UCI i pazienti sofferenti di COVID-19 inseriti nel campione hanno presentato il bisogno della ventilazione meccanica come i pazienti malati di influenza; tuttavia, i pazienti con COVID-19 hanno mostrato risultati peggiori con conseguente maggiore durata del trattamento; per questi ultimi il rischio di mortalità ospedaliera in UCI è stato più elevato rispetto ai pazienti sofferenti di influenza (A o B).

In base allo studio tedesco [12] il COVID-19 ha portato a mortalità ospedaliera più elevata e risultati clinici peggiori rispetto all'Influenza.

Infine, lo studio cinese [13] ha stabilito che in caso di pazienti trattati con ECMO a causa di ipossiemia refrattaria e conseguenti caratteristiche cliniche, la durata di ECMO e la mortalità sono risultati comparabili tra i pazienti con COVID-19 e quelli con Influenza; inoltre, i pazienti con COVID-19 sembra possano beneficiare della terapia con ECMO come quelli con Influenza.

Sperimentazione Clinica della Vaccinazione Combinata

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di un trial che ha valutato la somministrazione concomitante di seconde dosi dei vaccini anti-COVID-19 ChAdOx1 e BNT162b2 con vaccini anti-influenzali inattivati adatti all'età. I dati dimostrano che la vaccinazione concomitante è possibile in quanto non solleva problemi di sicurezza, la maggior parte delle reazioni sistemiche sono lievi o moderate e la risposta immunitaria non viene influenzata negativamente.

È stato condotto un Clinical Trial [7] multicentrico, randomizzato, controllato, di fase 4, con l'obiettivo di determinare la sicurezza della somministrazione dell'attuale vaccino approvato contro il COVID-19 in modo concomitante rispetto al vaccino anti-influenzale. Il trial è terminato nel settembre 2022. A conoscenza degli autori, il presente trial dovrebbe essere l'unico (o comunque uno dei pochi) trial sull'argomento. Il trial prevedeva gruppi di pazienti, volontari sani (esclusi i pazienti a rischio di eventi trombotici) che avessero ricevuto una dose del vaccino contro il COVID-19 (ChAdOx1: AstraZeneca o BNT162b2: Pfizer) e fossero perciò alla seconda vaccinazione contro il COVID-19; un gruppo di pazienti ha ricevuto a sua insaputa e contemporaneamente il vaccino anti-influenzale somministrato in relazione all'età: Flucelvax QIV (quadrivalente cellulare), FluAd Tetra (trivalente adiuvato MF59c, se il paziente aveva più di 65 anni) e Flublock (anti-influenzale ricombinante RIV4, se il paziente aveva tra i 18 e i 49 anni) oppure il placebo: sostanzialmente 2 vaccini o 1 vaccino e il placebo. Dopo 3 settimane, ai pazienti ai quali era stato iniettato il placebo è stato somministrato il vaccino anti-influenzale, mentre agli altri la soluzione salina: in pratica le somministrazioni sono state invertite. I pazienti sono stati ulteriormente seguiti per tre settimane (in tutto 6 settimane) e la durata prevista per il trial è stata di 6 mesi. Sono stati reclutati 679 partecipanti mascherati all'allocazione come gli intervistatori: 340 con somministrazione concomitante di anti-COVID-19 + anti-influenzale al giorno 0 e placebo al giorno 21; 339 assegnati alla somministrazione concomitante di anti-COVID-19 + placebo al giorno 0 e alla somministrazione dell'anti-Influenzale al giorno 21; i pazienti sono stati assegnati random (1:1) a una delle 6 coorti (**Tabella 2**); il trial è stato condotto in 12 centri del Servizio Sanitario inglese. Le caratteristiche basali dei pazienti sono risultate simili nei due gruppi. L'età media è stata calcolata in relazione al tipo di vaccino anti-influenzale somministrato: era di 51 anni per il gruppo di pazienti che ha ricevuto il vaccino cellulare quadrivalente (Flucelvax: 268 partecipanti), di 52 anni per il gruppo di pazienti che ha ricevuto il vaccino ricombinante quadrivalente (Flublock: 186 partecipanti) e di 69 anni per i pazienti ai quali è stato somministrato il vaccino trivalente adiuvato, MF59C (Fluad Tetra: 225 partecipanti). L'età media del campione è risultata di 57 anni, a conferma del fatto che la somministrazione del vaccino anti-influenzale sia vivamente consigliata per adulti e anziani.

Tabella 2 Gruppi realizzati per la Sperimentazione del ComFluCov.

	129 partecipanti		139 partecipanti		146 partecipanti		79 partecipanti		128 partecipanti		58 partecipanti	
GIORNO 0	64 placebo +ChAdOx1	65 Flucelvac +ChAdOx1	71 placebo+ +BNT162b2	68 Flucelvac +BNT162b2	73 placebo +ChAdOx1	73 FluadTetra +ChAdOx1	38 placebo +BNT162b2	41 FluadTetra +BNT162b2	64 placebo +ChAdOx1	64 Flublock +ChAdOx1	29 placebo +BNT162b2	29 Flublock +BNT162b2
GIORNO 21	Flucelvac	placebo	Flucelvac	placebo	FluadTetra	placebo	FluadTetra	placebo	Flublock	placebo	Flublock	placebo

Flucelvac: 268 partecipanti di età media=51 anni; FluadTetra: 225 partecipanti di età media=69 anni; Flublock: 186 partecipanti di età media=52 anni; età media del campione 57 anni.

Le “reazioni sistemiche” verificatesi nel corso dei 7 giorni successivi alla vaccinazione sono state considerate “end point primari”: queste si sono presentate nel 77% dei partecipanti ai quali è stato somministrato il vaccino combinato e nel 75% dei partecipanti ai quali è stato somministrato il solo vaccino anti-COVID. Nel 3% dei casi di pazienti ai quali era stato somministrato il solo vaccino anti-COVID (associato al placebo) e nel 5% dei casi di pazienti ai quali era stato somministrato il vaccino combinato si è verificata almeno una reazione avversa sistemica seria; possiamo affermare che la proporzione di pazienti che ha presentato eventi sistemici è risultata simile tra il gruppo di pazienti ai quali è stato somministrato l'anti-influenzale e quello dei pazienti ai quali è stato somministrato il placebo (soluzione salina) associato ovviamente al vaccino anti-COVID-19. In particolare, la proporzione di pazienti che ha presentato eventi sistemici è stata equivalente tra i partecipanti che hanno ricevuto la soluzione salina piuttosto che il vaccino anti-influenzale al giorno 21. La “fatica” è risultata la reazione avversa sistemica più comunemente riportata, mentre altri effetti collaterali sono stati febbre, mal di testa, malessere, raffreddore; tuttavia, la maggior parte delle reazioni sistemiche sono state moderate o di modesta entità e simili tra i gruppi (si è verificato soltanto un tipo di effetto collaterale grave associato al vaccino: mal di testa richiedente ospedalizzazione). Come “end point” secondari sono state considerate le reazioni locali (la più comune: dolore al sito di iniezione): circa l'83% dei pazienti ha presentato almeno un effetto collaterale secondario (di entità minima o moderata) successivo alla vaccinazione, al giorno 0. Peraltro, la proporzione di pazienti con reazioni locali è risultata più elevata nei soggetti che hanno assunto, in modo concomitante al vaccino contro il COVID-19, l'anti-influenzale (85%) rispetto a quelli che hanno assunto il placebo (82%). Il numero dei partecipanti che ha riportato una o più reazioni locali nel corso dei 7 giorni successivi al giorno 0 è risultato simile nei due gruppi per tutte le coorti. In generale, le reazioni locali dopo la vaccinazione sono risultate simili nei due gruppi (vaccino anti-COVID-19 + placebo e anti-COVID-19 + anti-influenzale), ma non sono stati riportati effetti collaterali locali seri. I tassi di effetti collaterali sono risultati simili tra i gruppi sia dopo il giorno 0 che dopo il giorno 21. Conseguentemente, la vaccinazione concomitante in analisi non sembra sollevare particolari problemi di sicurezza.

Per quanto concerne l'efficacia della vaccinazione anti-COVID-19, la somministrazione concomitante pur mantenendo la stessa efficacia della vaccinazione singola, pare riduca un po' la risposta al vaccino COVID-19 in termini di concentrazione anti-spike IgG (quantità di anticorpi); tuttavia, in base ai risultati del trial sul ComFluCov, le immunoglobuline IgG anti-spike (*Geometric Mean Units*) misurate 21 giorni dopo la somministrazione di ChAdOx1 o BNT162b2 sono risultate simili tra i partecipanti che al giorno 0 hanno ricevuto la vaccinazione concomitante o la vaccinazione anti-COVID-19 da sola. Dopo 21 giorni dalla somministrazione di BNT162b2 o ChAdOx1 in modo concomitante o da soli, i tassi di siero-conversione (passaggio da assenza a presenza di anticorpi nel plasma) sono oscillati da un valore minimo dell'89% ad un valore massimo del 100% (in caso di somministrazione concomitante) e dal 79% al 93% (in caso di somministrazione non concomitante). Ciononostante, sembrano necessarie ulteriori ricerche prima di potere affermare con certezza la validità di questo tipo di somministrazione.

Stime dei Costi relativi ai vaccini contro COVID-19 e Influenza (in Italia)

L'analisi economica relativa ai vaccini anti-COVID-19 e anti-influenzale, condotta con riferimento al contesto italiano, consente di ipotizzare che la somministrazione concomitante potrebbe permettere giusti tempi di somministrazione utili al fine di proteggere i soggetti più fragili, e indurre una riduzione dei costi, anche legata alla riduzione degli spostamenti dei pazienti, e una semplificazione gestionale.

A titolo informativo abbiamo sommariamente stimato, a livello nazionale, i costi diretti dei vaccini contro il COVID-19 e contro l'influenza in caso di soggetti con più di 60 anni di età. Abbiamo ipotizzato, per l'autunno 2022, la somministrazione di un booster contro il COVID-19 includente le varianti più recenti, come ad es. Omicron BA.4, BA.5 [14, 15]; non disponendo, al momento della stesura dell'articolo, ancora di nessun dato di prezzo relativo ai nuovi vaccini, abbiamo supposto un prezzo equivalente a quello di una normale dose vaccinale [16]. In **Tabella 3** sono espressi i costi unitari applicati per calcolare i costi dei due vaccini contro l'influenza e contro il COVID-19 somministrati a livello nazionale ai soggetti con età >60 anni, soggetti fragili e per questo assoggettabili in modo prioritario alla vaccinazione contro il COVID-19 [17].

Tabella 3 Costi unitari applicati per il computo dei costi dei vaccini.

Voci di Costo	Valore (€)	Fonte
Vaccino COVID-19	AstraZeneca: € 1,79 < x < € 4,21 Pfizer: € 14,37 < x < € 22,82	ANAC (2021)
Booster Omicron 4-5	Pfizer: € 14,37 < x < € 22,82	Ipotesi*
Vaccino Influenza	Fluad Tetra € 5,9 Flucelvax € 7,5	ARIA (2020)

*non essendo ancora sul mercato (lo sarà probabilmente a novembre 2022) ipotizziamo un costo equivalente a quello di una dose del vaccino anti-COVID.

Per questo target è vivamente consigliata anche la vaccinazione anti-influenzale fruibile attualmente in modo gratuito (come da tempo succede in Germania) [18] in base ad una legge recente ed in relazione ad una scelta regionale. In modo specifico, con nota ministeriale è stata concessa già dal 2020 la possibilità (inizialmente recepita solo da alcune Regioni: Lombardia, Emilia Romagna, Piemonte e Liguria) di offrire gratuitamente il vaccino anti-influenzale ai cittadini dai 60 anni in poi. Conseguentemente, si è supposto un punto di vista dell'analisi coincidente a quello del SSN. Abbiamo calcolato i costi di un'ipotetica copertura vaccinale che è stata fatta variare da un minimo del 75% ad un massimo di quasi copertura universale (95%); ricordiamo che avendo già vaccinato persone fragili e soggetti a rischio, l'effetto gregge per il COVID-19 si raggiunge quando la copertura vaccinale della popolazione è di circa il 70%-80% [19]. Nella **Tabella 4** sono espresse le stime relative ai dati di costo (per i due vaccini: anti-influenzale e anti-COVID-19), per il target di riferimento in Italia (dato ISTAT 2021). Tali stime di costo sono ovviamente variate in relazione ad una diversa copertura vaccinale ottimale: valore minimo 75% (costo per anti-influenzale € 89,885 mio e per anti-COVID € 249,53 mio: in totale € 339,42 mio), valore massimo 95% (costo per anti-influenzale € 113,85 mio e per anti-COVID € 316,07 mio: in totale € 429,93 mio) [20]. Sottolineiamo che il vantaggio della vaccinazione concomitante, in termini monetari, si concretizzerebbe in un dimezzamento dei costi di trasporto e dei costi indiretti entrambi a carico del paziente, anche se questi ultimi risultano poco rilevanti ai fini della nostra stima, trattandosi di persone anziane tendenzialmente fuori dal mondo del lavoro.

In seguito, è stato stimato l'impatto di un'eventuale "spesa per questi vaccini" (per il "target stabilito", con i due livelli di copertura minimo e massimo) rispetto alla "Spesa Sanitaria Nazionale" ovvero il fondo devoluto alla spesa sanitaria nazionale in base a Legge di Bilancio 2022: € 124.061 mio) [21]. L'impatto della stima da noi effettuata per entrambe le vaccinazioni anti-influenzale e booster anti-COVID-19, in caso di soggetti fragili in quanto di età superiore ai 60 anni, rispetto al fondo destinato alla spesa sanitaria in legge di Bilancio (Budget 2022), risulta essere ovviamente minimo (per la copertura del 75%: anti-influenzale 0,07%, anti-COVID 0,2% ed entrambi 0,27%; mentre per la copertura del 95%: anti-influenzale 0,09%, anti-COVID 0,25% ed entrambi 0,34%). Ancora, in ultima analisi, abbiamo verificato quanto pesa in termini percentuali la stima di costo da noi effettuata per i due vaccini rispetto agli incrementi di spesa per i vaccini anti-influenzale e anti-COVID stabiliti da Legge di Bilancio 2022. Per il vaccino anti-influenzale è stato stabilito un incremento di spesa di € 200 mio: la nostra stima di costo per questi vaccini somministrati al target di soggetti fragili

in quanto di età superiore ai 60 anni rappresenta il 44,5% dell'incremento di spesa stabilito quando la copertura vaccinale risulti equivalente al 75% ed il 57% quando la copertura vaccinale raggiunga il 95%. Diversamente, per il vaccino anti-COVID-19 è stato stabilito un incremento di spesa di € 1850 mio: la nostra stima di costo per questi vaccini somministrati al target di soggetti fragili in quanto di età superiore ai 60 anni rappresenta il 13,5% dell'incremento di spesa stabilito, quando la copertura vaccinale risulti equivalente al 75% ed il 17% quando la copertura vaccinale raggiunga il 95%. Dai dati in nostro possesso sembra di potere affermare che la vaccinazione anti-COVID-19 deve ancora essere indirizzata a tutta la popolazione, mentre i soggetti fragili sono solo una priorità; diversamente, la vaccinazione anti-influenzale è vivamente consigliata in caso di soggetti anziani che in maggior misura possono presentare comorbidità e conseguenti complicanze della patologia, anche in considerazione della minore capacità di immunizzarsi tipica di questo target [18].

Tabella 4 Costi in €, facendo variare la copertura vaccinale del target di riferimento (PVA: SSN).

Copertura	75%	95%
Anziani 60+ *	M=5.995.757,25 F=7.419.963	M=7.594.625,85 F=9.398.619,8
PVA: SSN	€	€
Costo Unitario Vaccino anti-Influenzale (valore medio)	6,7	6,7
COSTO COPERTURA Anti-influenzale	M=40.171.573,575 F=49.713.752,1 T=89.885.325,675	M=50.883.993,195 F=62.970.752,66 T=113.854.745,855
% vs Spesa Sanitaria**	0,07%	0,09%
% vs Δ Spesa Vaccini Flu **	44,5%	57%
Costo Unitario medio Vaccino anti-COVID, Pfizer	18,6	18,6
COSTO COPERTURA anti-COVID, Pfizer	M=111.521.084,85 F=138.011.311,8 T=249.532.396,65	M=141.260.040,81 F=174.814.328,28 T=316.074.369,09
% vs Spesa Sanitaria**	0,2%	0,25%
% vs Δ Spesa Vaccini Cov **	13,5%	17%
Costo Unitario Totale Flu.Cov	25,3	25,3
COSTO COPERTURA Flu.Cov	Tf=89.885.325,675 Tc=249.532.396,65 Tfc=339.417.722,325	Tf=113.854.745,855 Tc=316.074.369,09 Tfc=429.929.114,945
% vs Spesa Sanitaria**	0,27%	0,34%

PVA: Punto di Vista dell'Analisi; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

*Fonte ISTAT (dato 2021): Popolazione 60+: M=7.994.343, F=9.893.284 (100%).

**Legge di Bilancio 2022: Spesa Sanitaria € 124.061 mio; incremento spesa vaccini COVID (€ 1850 mio); incremento spesa vaccini Flu (€ 200 mio).

Conclusioni

I dati qui presentati permettono di ricordare l'importanza di entrambe le vaccinazioni (anti-influenzale e anti-COVID). Inoltre, è sembrato utile sottolineare la possibilità che la pandemia da COVID-19, grazie alla copertura vaccinale ottenuta, si trasformi in una situazione endemica come quella determinata dall'influenza rendendo potenzialmente realistica la possibilità di effettuare una vaccinazione annuale contenente i nuovi ceppi virali (varianti del virus COVID-19). La scelta di effettuare la vaccinazione anti-influenzale e anti-COVID in modo concomitante dovrebbe essere basata sulle caratteristiche del paziente, ovvero sulle sue precedenti esperienze vaccinali e potenzialmente su consiglio medico. Per la prossima stagione autunnale questa vaccinazione concomitante potrebbe permettere giusti tempi di somministrazione utili al fine di proteggere i soggetti più fragili e indurre una riduzione dei costi. Peraltro, sembra doveroso sottolineare che prima di esprimere giudizi assoluti circa la somministrazione concomitante delle due vaccinazioni sono necessarie ulteriori ricerche.

In ultima analisi, in relazione agli incrementi di spesa per questi due vaccini stabiliti dalla Legge di Bilancio del 2022, possiamo affermare che la vaccinazione anti-in-

fluenzale (incremento di spesa € 200 mio) assume una particolare rilevanza nel caso dei soggetti anziani che in maggior misura possono presentare cronicità pre-esistenti e conseguenti complicanze, talvolta mortali, quando si ammalino di influenza; conseguentemente, la vaccinazione per questo target diventa fondamentale. Diversamente, la vaccinazione anti-COVID, per la quale è stato stabilito un incremento di spesa di € 1850 mio è ancora indirizzata a tutta la popolazione, all'interno della quale i soggetti fragili rappresentano la priorità. Le Autorità Sanitarie tendono a consigliare l'immunizzazione in base a variabili essenziali quali efficacia e sicurezza del vaccino, in quanto la variabile costo è ovviamente considerata meno rilevante. Tuttavia, in un momento storico di costante crisi economica anche la variabile monetaria potrebbe rappresentare un ostacolo alla prevenzione primaria basata sulla somministrazione di vaccini.

Bibliografia

- [1] Villa M. Omicron è un'Influenza? Solo per i vaccinati, ISPI (Istituto per gli Studi di Politica Internazionale), 2022
- [2] Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e238-44.
- [3] COVID-19 e immunità di gregge: il ruolo del vaccino - Humanitas, IRCCS. 2021
- [4] Public Health England, COVID-19 vaccine surveillance report, 2021. http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1016465/Vaccine_surveillance_report-week_36.pdf
- [5] Salute-Focus, Il Messaggero, Vaccino dose booster annuale per i prossimi due o tre anni: l'ipotesi sul modello anti-influenzale, 2021
- [6] OMS, CONFERENZA DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME: pandemia ancora in autunno-inverno, *Regioni.it.* n. 4338, 2022
- [7] Lazarus R, Baos S, Porter C, et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCov): a multicentre, randomized, controlled, phase 4 trial. *Lancet.* 2021; 398: 2277-2287.
- [8] Katzourakis A. COVID-19 endemic does't mean harmless. *Nature.* 2022; 24, Vol 601: p 485.
- [9] Phillis N. The Coronavirus will become endemic. *Nature.* 2021. Vol 590, Feb.
- [10] Piroth L, Cottinet J, Mariet A-S, Bonniaud P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9: 251-59
- [11] Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, et al. Comparison of Clinical Features and Outcomes in Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19 versus Influenza. *Annals ATS.* 2021; Vol. 18, N 4: 632-640.
- [12] Ludwig M, Jacob J, Basedow F, et al. Clinical outcomes and characteristics of patients hospitalized for Influenza or COVID 19 in Germany, *Internal Journal of Infectious Disease, International Society for Infectious Diseases.* 2021; 103: 316-322.
- [13] Chong WH, Saha BK, Medarov BI. A systematic review and meta-analysis comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19 and influenza patients on ECMO.
- [14] NBST, Quanto funzionano le precedenti infezioni e i vaccini contro le varianti Omicron BA.4 e BA.5, 2022, www.nature.com
- [15] Vaccino COVID, Moderna: da agosto booster contro Omicron 4-5, 2022, Adnkronos.com
- [16] Osservatorio CPI, Università Cattolica Milano. Il Prezzo dei Vaccini anti COVID-19, 2022.
- [17] D'Amato A. Quarta dose a over 60 e guariti e nuove vaccinazioni in autunno: il piano per la nuova ondata di Omicron. *OPEN.* 2022.
- [18] De Compadri P, Koleva D, Garattini L. Revisione critica delle valutazioni economiche sull'estensione del vaccino antinfluenzale alla fascia di età 50-64 anni. *Quaderni di Farmaco Economia.* 2009; 8: 7-15.
- [19] Epicentro, ISS. Piano Nazionale di Vaccinazione COVID-19.
- [20] Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria: Prevenzione e Controllo dell'Influenza, raccomandazioni per la stagione. 2021; 2021-2022.
- [21] Governo e Parlamento, *Quotidiano sanità.it.* Documento di Economia e Finanza: Per la sanità spesa in diminuzione dal 2023 con lieve rialzo nel 2025, 2022.

Elena Tragni, Manuela Casula

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

STATINE NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: PRO E CONTRO

STATIN THERAPY FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: PROS

Razavi AC, Mehta A, Sperling LS
Atherosclerosis 2022; 356:41-45

Gli Autori di questo contributo discutono i **vantaggi** della farmacoterapia con statine nella prevenzione primaria, esaminando oltre tre decenni di ricerca di base, traslazionale e clinica nel contesto delle linee guida di pratica clinica.

1. È necessario aumentare l'uso delle statine per la prevenzione primaria, dato il recente rallentamento del trend di riduzione della mortalità per ASCVD

Le statine (inibitori della HMG CoA reduttasi) sono state utilizzate come farmacoterapia preventiva fondamentale sin dall'approvazione di lovastatina da parte dell'FDA il 1° settembre 1987. Da allora, milioni di eventi cardiovascolari su base aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) sono stati prevenuti grazie al loro utilizzo diffuso. È importante notare che l'applicazione dei risultati degli studi clinici randomizzati si è tradotta in interventi di diminuzione del colesterolo a livello di popolazione che hanno permesso di ridurre gli eventi ASCVD, un risultato importante per la salute pubblica nell'era della medicina moderna. Gli sforzi per ridurre l'uso del tabacco, oltre ai miglioramenti nella gestione della pressione arteriosa e del colesterolo, hanno portato a una riduzione di quasi il 30% della mortalità per ASCVD dal 1950 al 2010.

Dal 2010, invece, la riduzione della mortalità per ASCVD è rallentata all'1,4%. Inoltre, i decessi attribuibili all'ASCVD sono aumentati di circa il 13% dal 2008. Sebbene i meccanismi che giustificano queste tendenze siano probabilmente multifattoriali, l'aumento dei tassi di eventi ASCVD negli adulti più giovani è forse uno dei fattori più significativi che contribuiscono alla stagnazione della riduzione degli eventi. [Wilmot KA, et al. *Circulation*. 2015; 132: 997-1002].

2. Le statine in prevenzione primaria possono avere un impatto sul rischio cardiovascolare lungo tutto l'arco della vita

Quasi tutti gli individui che vanno incontro a eventi ASCVD prematuri presentano sottostanti fattori di rischio cardiovascolare modificabili, tra cui l'uso di tabacco, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e/o il diabete di tipo 2. Nello studio INTERHEART, nove fattori di rischio ASCVD tradizionali sono risultati responsabili del 90-94% del rischio attribuibile di infarto del miocardio, soprattutto

negli adulti più giovani. [Yusuf S, et al. *Lancet*. 2004; 364: 937-952].

La prevalenza di dislipidemia è particolarmente elevata nei giovani adulti, con meno del 15% di questi soggetti che mantengono nel tempo valori lipidici medi considerati normali o ottimali (colesterolo LDL <100 mg/dL, colesterolo HDL >60 mg/dL, trigliceridi <150 mg/dL). La terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione negli adolescenti e i giovani adulti tra i 10 e i 39 anni quando i valori di colesterolo LDL sono elevati (≥ 160 mg/dL) e raccomandata quando sono molto elevati (≥ 190 mg/dL).

Oltre al trattamento mirato dell'ipercolesterolemia, è un obiettivo importante la riduzione dell'esposizione cumulativa al colesterolo LDL. Studi di ultrasonografia intravascolare hanno dimostrato che la progressione della placca aterosclerotica è direttamente proporzionale ai valori assoluti di colesterolo LDL nel plasma. [Ferench BA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141-1156]. Concettualmente, il cosiddetto *cholesterol burden* totale di un individuo può essere in parte approssimato all'età biologica moltiplicata per il colesterolo LDL medio, per ottenere una misura composita di anni di esposizione in mg/dL. Supponendo che la media del colesterolo LDL non trattato negli Stati Uniti sia di 125 mg/dL, la soglia minima di anni-colesterolo necessari per produrre una placca sufficientemente grande da aumentare il rischio di infarto miocardico è stimata in 5000 mg/dL-anni (125 mg/dL x 40 anni). Superata questa soglia, il rischio di infarto miocardico sembra raddoppiare per ogni decennio di esposizione alla stessa concentrazione di colesterolo LDL [Ferench BA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141-1156], il che supporta l'utilizzo delle statine il più precocemente possibile, oltre a un'appropriata modifica dello stile di vita, nei soggetti a rischio. Il concetto di anni di esposizione al colesterolo dimostra che il momento in cui iniziare la farmacoterapia per la riduzione dei lipidi con le statine è estremamente importante per la prevenzione degli eventi ASCVD. Abbassare il colesterolo LDL da 125 mg/dL a 70 mg/dL prima dei 40 anni potrebbe ridurre il rischio di infarto miocardico e rallentare la progressione della placca aterosclerotica.

3. Le statine prevengono gli eventi cardiovascolari attraverso effetti pleiotropici

L'aterotrombosi porta a eventi clinici di ASCVD e comporta una complessa interazione tra placca aterosclerotica, endotelio vascolare disfunzionale, lipoproteine ossidate, infiammazione e reattività piastrinica. È stato ipotizzato che i benefici cardioprotettivi delle statine siano in parte legati a effetti pleiotropici indipendenti dalla riduzione del colesterolo LDL. È dimostrato che le statine hanno

un impatto sulle risposte immunitarie sia innate che adattative, riducendo la produzione di citochine infiammatorie, molecole di adesione cellulare e specie reattive dell'ossigeno. [Tousoulis D, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63]. Le statine alterano anche l'espressione dell'ossido nitrico sintasi nell'endotelio e diminuiscono la reattività piastrinica, favorendo la stabilità della placca aterosclerotica. [Antoniades C, et al. *Circulation.* 2011; 124: 335-45]. Tuttavia, il contributo di questi effetti pleiotropici al miglioramento dei risultati clinici nella prevenzione primaria non è stato quantificato in modo rigoroso.

4. Un approccio basato sull'aterosclerosi per l'inizio della terapia con statine può migliorare la prevenzione primaria di precisione

L'aterosclerosi è una malattia cronica che inizia in giovane età; tuttavia, la definizione di una soglia per iniziare la terapia con statine che preservi contemporaneamente efficacia e precisione necessita di ulteriori ricerche. Studi clinici hanno dimostrato che le strie lipidiche iniziano già a due anni di età e sono fortemente associate a quasi tutti i fattori di rischio tradizionali, compresi il colesterolo totale, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL, i trigliceridi, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, l'indice di massa corporea e il fumo. La progressione naturale delle strie lipidiche porta allo sviluppo di lesioni intermedie e ateromi, che progrediscono verso una composizione fibrotica e/o calcificata. La caratterizzazione delle placche aterosclerotiche mediante tecniche di *imaging* è uno strumento importante per il processo decisionale clinico, poiché le evidenze suggeriscono differenze significative nel beneficio derivante dal trattamento nei pazienti eleggibili alle statine con o senza calcificazione vascolare. Il numero necessario di soggetti da trattare con statine per prevenire un evento di ASCVD è circa due volte superiore nei soggetti con calcificazione coronarica (*coronary artery calcium*, CAC) rispetto a quelli che mantengono l'assenza di CAC a lungo termine. [Razavi AC, et al. *Atherosclerosis.* 2021; 326: 56-62].

Sebbene si ritenga che la calcificazione rappresenti uno degli stadi tardivi dell'aterosclerosi, alcuni studi hanno dimostrato che tra il 10 e il 34% dei giovani adulti presenta evidenze di CAC già a 32 anni. [Carr JJ, et al. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 391-399]. La presenza di calcio coronarico in età precoce è associata a un rischio circa 5 volte superiore di malattia coronarica al di là dei fattori di rischio tradizionali, suggerendo che l'inizio tempestivo della terapia con statine in questa popolazione vulnerabile è importante per la prevenzione primaria, indipendentemente dai livelli di colesterolo.

5. Le statine in prevenzione primaria dell'ASCVD possono essere economicamente vantaggiose

Il rapporto costo-efficacia dell'assunzione di statine in base al rischio predetto di ASCVD a 10 anni è stato valutato utilizzando un modello di microsimulazione delle malattie cardiovascolari basato sui dati del NHANES. [Pandya A, et al. *JAMA.* 2015; 314: 142-150].

È stato dimostrato che la soglia di rischio per ASCVD a 10 anni pari a $\geq 7,5\%$ (categorie di rischio intermedio e alto) ha un profilo di costo-efficacia accettabile (rapporto incrementale di costo-efficacia [ICER] di 37.000 dollari per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità [QALY]) tra gli adulti statunitensi di età compresa tra 45 e 75 anni. Più recentemente, è emerso come l'utilizzo di una soglia di rischio ASCVD a 10 anni più bassa, pari a $\geq 5\%$ (categorie borderline, intermedie e ad alto rischio), e l'espansione dell'uso delle statine per la prevenzione primaria sarebbero anch'essi costo-efficaci (ICER \$33.558 per QALY) e preverrebbero un maggior numero di eventi ASCVD. [Kohli-Lynch CN, et al. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 969-977].

6. Le statine sono sicure, efficaci e ben tollerate

Gli effetti indesiderati associati alle statine (*statin associated side effects*, SASE) sono un termine ampio che comprende mialgia, miopatia, rabdomiolisi, miopatia autoimmune indotta da statine, diabete di nuova diagnosi, lesioni epatiche, lesioni renali, ictus emorragico, deterioramento cognitivo, cataratta, cancro e lesioni ai tendini. [Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: e285-e350]. Si stima che quasi il 10% dei pazienti nella pratica clinica interrompa le statine a causa di un SASE o per il timore di svilupparne uno. In base al riesame critico delle evidenze provenienti da studi clinici randomizzati, metanalisi e studi osservazionali, è stato dimostrato che la mialgia (sintomi muscolari senza aumento della creatinina) è l'evento più frequentemente riportato nella pratica clinica, ma la differenza di incidenza tra i pazienti trattati con statine e quelli trattati con placebo negli studi clinici randomizzati è inferiore all'1%. Il rischio di miopatia e rabdomiolisi con le statine è $< 0,1\%$, mentre la miopatia autoimmune indotta da statine è estremamente rara. È importante notare che la miopatia e la rabdomiolisi si verificano più frequentemente in presenza di interazioni farmacologiche (ad esempio, uso concomitante di gemfibrozil o di inibitori del CYP450). Il rischio di diabete di nuova diagnosi è quasi dello 0,2% per anno di trattamento e il rischio di epatotossicità grave è $< 0,01\%$ per tutte le statine. Non esistono evidenze convincenti che dimostrino una relazione causale tra l'uso di statine e il rischio di ictus emorragico, di deterioramento cognitivo nei pazienti anziani, di cataratta o di cancro nel contesto della prevenzione primaria.

L'insieme di queste evidenze deve essere soppesato rispetto ai significativi benefici delle statine precedentemente descritti, nonché all'osservazione che l'interruzione delle statine è associata a un aumento del rischio di infarto e di morte cardiovascolare nella popolazione generale.

7. Statine negli anziani

La terapia con statine negli anziani per la prevenzione primaria delle ASCVD è una questione controversa. L'invecchiamento è il fattore di rischio più forte per gli eventi ASCVD non fatali e fatali; tuttavia, gli adulti più

anziani sono a maggior rischio di SASE a causa della fragilità, del metabolismo epatico e/o renale più lento e della politerapia. Lo studio PROSPER ha dimostrato che l'uso di pravastatina negli adulti di età compresa tra 70 e 82 anni riduce del 15% il rischio di morte coronarica, infarto miocardico non fatale e ictus fatale o non fatale. [Shepherd J, et al. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630]. Tuttavia, questa riduzione del rischio è stata determinata principalmente da una riduzione degli eventi nella popolazione dello studio in prevenzione secondaria. Un'analisi secondaria *post-hoc* del braccio di terapia ipolipemizzante dello studio ALLHAT non ha dimostrato alcuna riduzione della mortalità per tutte le cause con pravastatina. [Han BH, et al. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 955-965]. Al contrario, una metanalisi degli studi JUPITER e HOPE-3 stratificata per età ha riportato una riduzione del rischio relativo del 26% con rosuvastatina tra gli adulti asintomatici di età superiore ai 70 anni. [Ridker PM, et al. *Circulation*. 2017; 135: 1979-1981]. Più recentemente, una metanalisi condotta su singoli studi dalla *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* ha rivelato una riduzione del rischio relativo del 13% nel gruppo di età 70-75 anni, sebbene non sia stata osservata una diminuzione significativa del rischio nel gruppo di età >75 anni con una riduzione di 1 mmol/L del colesterolo LDL con una statina o una terapia statinica più intensa vs placebo o una terapia meno intensiva, rispettivamente, nel contesto della prevenzione primaria. [Armitage J, et al. *Lancet*. 2019; 393:407-415].

STATIN THERAPY FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: CONS

Durai V, Redberg RF

Atherosclerosis 2022; 356:46-49

Gli Autori di questo contributo discutono gli **svantaggi** della farmacoterapia con statine nella prevenzione primaria, esaminando le evidenze disponibili in letteratura.

1. Difficoltà di ottenere un beneficio netto con i farmaci prescritti per la prevenzione primaria

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico deve essere presa solo se i benefici attesi superano i rischi attesi nel singolo paziente da trattare. Quando i farmaci vengono somministrati per la prevenzione primaria è difficile superare questo ostacolo, poiché per definizione i farmaci vengono prescritti a pazienti relativamente sani. Tutti i pazienti sono quindi soggetti ai possibili danni da farmaci, ma solo un numero molto inferiore di essi riceverà dei benefici. Nonostante questo profilo rischio/beneficio sfavorevole, le linee guida hanno continuato ad ampliare il gruppo di pazienti sani a cui viene consigliata l'assunzione di statine per la prevenzione primaria. Le evidenze che questi pazienti possano migliorare gli esiti sono ancora poche.

2. Le statine hanno solo benefici marginali nella prevenzione primaria

La stragrande maggioranza degli studi randomizzati e controllati (RCT) sulle statine in prevenzione primaria non ha riscontrato riduzioni statisticamente significative della mortalità complessiva. [Downs JR, et al. *JAMA*. 1998; 279:1615. Sever PS, et al. *Lancet*. 2003; 361:1149-1158. Knopp RH, et al. *Diabetes Care*. 2006; 29:1478-1485. Colhoun HM, et al. *Lancet*. 2004; 364: 685-696. Yusuf S, et al. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2021-2031. Nakamura H, et al. *Lancet*. 2006; 368:1155-1163]. Ad esempio, dei 19 studi riuniti nella recente metanalisi della *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316: 2008] solo due hanno dimostrato tale riduzione, ed entrambi gli studi presentano caratteristiche che sollevano dubbi sulla generalizzabilità delle loro conclusioni. Il primo, ACAPS, ha escluso la maggior parte dei pazienti sottoposti a screening per l'arruolamento in quanto non presentavano aterosclerosi carotidea rilevabile ecograficamente, e quindi ha probabilmente studiato una popolazione con una significativa CVD preesistente. [Furberg CD, et al. *Circulation*. 1994; 90: 1679-1687]. L'altro, JUPITER, è stato interrotto precocemente per un presunto beneficio di mortalità in eccesso nel braccio delle statine, nonostante non avesse raggiunto la soglia prespecificata per l'analisi *ad interim* e la considerazione di un'interruzione anticipata. [Ridker PM, et al. *N Engl J Med*. 2008; 359: 195-2207]. È noto che gli studi interrotti prematuramente comportano una sovrastima degli effetti del braccio di trattamento.

Le metanalisi che hanno accorpato gli RCT hanno affermato che la terapia con statine per la prevenzione

primaria porta a piccole riduzioni statisticamente significative della mortalità complessiva. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316:2008]. Tuttavia, queste analisi hanno incluso studi in cui una parte dei pazienti era affetta da CVD preesistente ed era stata arruolata per la prevenzione secondaria, il che ha probabilmente influenzato i risultati aggregati. Sebbene gli sperimentatori abbiano ripetuto le loro analisi dopo aver escluso alcuni di questi studi e abbiano dichiarato riduzioni equivalenti della mortalità, anche queste analisi più limitate hanno continuato a includere studi RCT come il WOSCOPS in cui un numero significativo di pazienti aveva al basale angina o *claudicatio* suggestiva di CVD preesistente. Al contrario, una metanalisi che ha estratto i dati a livello individuale dagli RCT per analizzare specificamente solo la popolazione di pazienti senza CVD in prevenzione primaria pura non ha riscontrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità complessiva con l'uso di statine. [Ray KK, et al. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 024].

Sia i singoli RCT che le metanalisi hanno riscontrato una riduzione dell'incidenza di infarti miocardici (IMA) e ictus ischemici con le statine in pazienti senza CVD. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316:2008]. Tuttavia, mentre questi studi hanno spesso riportato grandi riduzioni del rischio relativo, le riduzioni del rischio assoluto sono sempre state piuttosto contenute. Ad esempio, la metanalisi dell'USPSTF ha rilevato una riduzione del rischio assoluto dello 0,81% per gli IMA e dello 0,38% per gli ictus ischemici. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316: 2008]. Ciò suggerisce che più di 100 pazienti dovrebbero essere trattati con statine per diversi anni per prevenire un singolo evento ischemico, e nessuno vivrebbe più a lungo. Per molti questo beneficio minore può sembrare ancora favorevole, e se le statine avessero questi benefici senza effetti indesiderati allora forse la decisione di iniziarle sarebbe comprensibile. Ma le statine hanno numerosi effetti avversi che incidono significativamente sul rapporto rischio/beneficio.

3. I rischi delle statine sono sottovalutati

Studi di coorte, singoli RCT e metanalisi hanno tutti mostrato come la terapia con statine aumenti il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 (DM2). [Mansi I, et al. *J. Gen. Intern. Med*. 2015; 30: 1599-1610. Preiss D, et al. *JAMA*. 2011; 305: 2556]. L'aumento del rischio assoluto di DM2 dopo quattro anni di statine è dello 0,39%, simile alla riduzione del rischio assoluto di IMA e ictus. [Sattar N, et al. *Lancet*. 2010; 375: 735-742]. Ciò suggerisce che per ogni paziente in cui le statine prevengono un evento ischemico è probabile che a un altro venga diagnosticato il DM2.

Gli studi RCT hanno anche rilevato che le statine aumentano significativamente la fatica auto-riferita e riducono le prestazioni nei test neuro-cognitivi. [Golomb BA, et al. *Arch. Intern. Med*. 2012; 172. Muldoon MF, et al. *Am. J. Med*. 2004; 117: 823-829]. Studi osservazionali le hanno anche collegate a neuropatia periferica. [Gaist D, et al.

Neurology. 2002; 58:1333-1337. Corrao G, et al. *J. Epidemiol. Community Health*. 2004; 58:1047-1051]. Oltre a questi effetti neurologici, è noto che le statine hanno un impatto negativo sulle funzionalità epatica e renale. [Denus S de, et al. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 584-591. Dormuth CR, et al. *BMJ*. 2013; 346: f880].

Infine, l'effetto indesiderato delle statine forse più riconosciuto e tuttavia sottovalutato è il danno muscolare. La miopatia si verifica in ~0,5% dei pazienti e la rhabdomiolisi in ~0,01%, rischi piccoli ma non trascurabili. [Ganga HV, et al. *Am. Heart J*. 2014; 168: 6-15]. Poiché esistono riscontri di laboratorio oggettivi per queste condizioni, la loro incidenza è ampiamente accettata, mentre l'incidenza delle mialgie indotte dalle statine è molto più controversa. Studi osservazionali hanno rilevato che almeno il 10-20% dei pazienti che assumono statine riferisce dolori muscolari. [Thompson PD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2395-2410]. Le mialgie sono il motivo più comune che i pazienti adducono per sospendere le statine e contribuiscono all'elevato livello complessivo di abbandono della terapia. Le metanalisi, tuttavia, hanno concluso che non vi è alcuna differenza nell'incidenza delle mialgie tra statine e placebo negli RCT. [Collins R, et al. *Lancet*. 2016; 388: 2532-2561]. Alcuni hanno attribuito questa differenza tra studi osservazionali e sperimentali all'effetto nocebo, in cui i pazienti sperimentano gli effetti avversi che si aspettano dal farmaco. Va anche segnalato che gli studi sulle statine hanno spesso escluso i pazienti con una storia di problemi muscolari, che potrebbero essere la popolazione più a rischio di mialgie quando le statine vengono prescritte nella pratica clinica.

Altri studi hanno cercato di risolvere questo conflitto tra dati osservazionali e sperimentali. Lo studio STOMP ha randomizzato i pazienti a placebo o a statine e ha posto domande specifiche sui sintomi muscolari con cadenza bisettimanale. [Parker BA, et al. *Circulation*. 2013; 127: 96-103]. Ha riscontrato un aumento assoluto del 4,7% del dolore muscolare tra i pazienti che assumevano statine, anche se questo risultato ha mancato di poco la significatività statistica. Altri studi hanno ricontrollato i pazienti intolleranti alle statine per determinare la percentuale di pazienti con mialgie che possono essere causalmente attribuite ai loro farmaci. [Thompson PD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2395-2410. Taylor BA, et al. *Atherosclerosis*. 2015; 238: 329-335]. Si è giunti alla conclusione che tra 1/3 e 1/2 dei pazienti riferisce costantemente dolori muscolari con le statine ma non con il placebo.

4. Le statine non hanno alcun beneficio nei pazienti anziani trattati per la prevenzione primaria e hanno il potenziale per un danno considerevole

Mentre i rischi associati alle statine sono almeno accompagnati da una piccola riduzione degli eventi ischemici negli adulti di mezza età, questi stessi benefici non sono stati dimostrati nei pazienti anziani e quindi il rapporto rischio/beneficio si sposta decisamente verso il rischio. Singoli studi non hanno dimostrato, senza eccezioni, un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti

anziani trattati con statine per la prevenzione primaria, con RCT come ALLHAT-LLA che hanno anzi dimostrato una tendenza all'aumento della mortalità nei pazienti di età superiore ai 75 anni. [Han BH, et al. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 955. Shepherd J, et al. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630]. Anche le metanalisi non hanno rilevato una riduzione della mortalità nei pazienti anziani trattati con statine per la prevenzione primaria. [Armitage J, et al. *Lancet.* 2019; 393: 407-415. Gencer B, et al. *Lancet.* 2020; 396: 1637-1643]. Tuttavia, cosa forse ancora più importante, una metanalisi che ha stratificato i pazienti in base all'età non è riuscita a dimostrare una riduzione degli eventi vascolari maggiori nei pazienti di età superiore

ai 70 anni senza preesistenti CVD. [Armitage J, et al. *Lancet.* 2019; 393: 407-415]. Ciò suggerisce che le riduzioni minori di IMA e ictus ischemico osservate negli adulti di mezza età non sono prevedibili nei pazienti anziani, esponendoli a tutti i danni delle statine senza alcun beneficio. Alcuni studi, come il PROSPER, hanno persino rilevato che i pazienti anziani trattati con statine hanno un'aumentata incidenza di cancro. [Shepherd J, et al. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630]. Le metanalisi hanno finora riscontrato solo una tendenza non significativa all'aumento dell'incidenza del cancro negli anziani, anche se il numero complessivo di pazienti è piuttosto basso. [Gencer B, et al. *Lancet.* 2020; 396: 1637-1643].



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

VARIAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DELL'AZITROMICINA DAL PERIODO PRE-COVID-19 AD OGGI

Analysis of Azithromycin safety profile from the pre-Covid-19 period to present time

Melinda Rosestolato, Mariafrancesca Giannuzzi

Progetto di stage svolto presso GB Pharma srl - Pavia

Keywords

COVID-19
SARS-CoV-2
Azithromycin
Macrolides
Hydroxychloroquine

Abstract

Background Because of its immunomodulating and antiviral proprieties, azithromycin has been proposed as a potential treatment of COVID-19, despite the lack of high-quality evidence. The aim of this study was to analyze how azithromycin safety profile has changed from the pre-COVID-19 period to the present time focusing on the pharmacovigilance reports downloaded from EudraVigilance.

Methods We investigated all the Individual Case Safety Reports (ICSRs) received from January 2019 to December 2021 and containing azithromycin as a suspect drug. Among these, we tried to understand and explain how the prescription of azithromycin has changed, what were the most frequent Adverse Drug Reactions (ADRs), the median age of patients, the primary source qualification, the report type, the patient sex, the seriousness, and the outcome of the reports. We also analyzed concomitant drugs in order to understand if there has been any interaction between azithromycin and these drugs which could have increased the probability to develop ADRs.

Results The most common reaction groups reported in ICSRs were gastrointestinal disorders (522 reports in 2020 and 499 in 2021), general disorders and administration site conditions (501 in 2020, 771 in 2021), injury, poisoning and procedural complications (433 in 2020, 552 in 2021) and skin and subcutaneous tissue disorders (354 in 2020, 432 in 2021). Also, cardiac events (such as bradycardia, cardiac arrest, atrial fibrillation, electrocardiogram QT prolonged and QT syndrome) were very common.

Conclusions In the light of the intrinsic methodological limitations of this study and given the potential severity of the ADRs that came out, it is recommended to conduct further clinical studies to better assess the risk-benefit ratio of azithromycin in patients affected by COVID-19.

Introduzione

A partire dall'11 marzo 2020 il mondo sta lottando per uscire da una grave situazione sanitaria: la pandemia da COVID-19.

Dall'inizio della pandemia ad oggi (dati aggiornati a febbraio 2022) sono stati registrati e confermati dall'OMS 430.257.564 casi di COVID-19 e un totale di 5.922.049

Corrispondenza: Melinda Rosestolato. E-mail: melinda.rosestolato@studenti.unimi.it

decessi. Di questi, 176.268.037 casi hanno riguardato la *European Economic Area* (EEA) [1].

Il nuovo coronavirus, soprannominato SARS-CoV-2, è stato rilevato per la prima volta in Cina nel 2019 ed è un ceppo correlato geneticamente al virus SARS-CoV-1 che provoca la Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS) e la Sindrome Respiratoria Medio-orientale (MERS).

La sintomatologia legata all'infezione varia notevolmente; si parte dall'essenza di sintomi (soggetti asintomatici), alla presenza di sintomi lievi (febbre, tosse, mal di gola, debolezza, affaticamento e dolore muscolare), fino ai casi più gravi con insorgenza di polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) e altre complicazioni potenzialmente mortali.

Le situazioni cliniche più gravi sono dovute all'innescamento di una risposta immunitaria innata, associata all'aumento di CXCL10 e di altre citochine, che porta allo sviluppo della cosiddetta "tempesta citochinica" (*cytokine storm*). In questi pazienti si manifestano gravi sintomi quali dispnea, ipossia, infiltrazione polmonare, ARDS e danni a vari organi vitali (cuore, fegato, reni) che il più delle volte portano all'ospedalizzazione [2]. Alcuni di questi pazienti possono inoltre raggiungere lo stadio più critico e letale della malattia andando incontro a trombosi, danno endoteliale e disfunzioni multior-gano [3].

A livello più generale, si ricordano inoltre sintomi peculiari della malattia come l'improvvisa perdita dell'olfatto (anosmia) o una sua diminuzione (iposmia) e la perdita del gusto (ageusia) o una sua alterazione (disgeusia).

Sintomi meno specifici includono invece cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

Come in ogni malattia, anche nel caso del COVID-19 ci sono soggetti più a rischio di altri; persone anziane (età superiore ai 60 anni), persone con patologie preesistenti come ipertensione arteriosa, problemi cardiaci, diabete, malattie respiratorie croniche, cancro e pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita, trapiantati o in trattamento con immunosoppressori) hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia. Gli uomini di queste categorie sembrano avere inoltre un rischio più alto rispetto alle donne [4].

L'urgente necessità di contenere la pandemia, l'iniziale assenza di vaccini e la mancanza di specifiche terapie per il trattamento dei pazienti con COVID-19 (in particolare i casi gravi per i quali le terapie di supporto non erano sufficienti), hanno spinto fin dal 2020 ad utilizzare *off-label* medicinali già presenti sul mercato. Tra questi, hanno riscosso particolare successo gli antibiotici (specialmente l'azitromicina), anche per il fatto che spesso nelle infezioni virali i pazienti più gravi sono a maggior rischio di sviluppare infezioni secondarie con conseguenze fatali [5].

Una meta-analisi del 2020 [6] ha però stimato che, nonostante solo il 7% dei pazienti con COVID-19 presentasse un'infezione batterica (con livello massimo dell'8,1% nei casi più critici), il 70% dei pazienti con COVID-19 veniva comunque trattato con antibiotici. Alla luce di quanto esposto, nonostante AIFA non ne abbia mai approvato l'uso per il trattamento dell'infezione da COVID-19, i consumi di azitromicina sono aumentati esponenzialmente, sia a livello territoriale che, soprattutto, a livello ospedaliero, fino ad arrivare alla sua carenza sul mercato nel 2021 [7].

L'azitromicina (comprese da 500 mg o polvere per sospensione orale 200 mg/5 mL) è un antibiotico appartenente alla famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche ed ulcere molli. La posologia è di 500 mg/die per 3 giorni consecutivi o 500 mg il primo giorno e 250 mg per i 4 giorni successivi.

La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica.

L'aumento del consumo di macrolidi può essere spiegato dal fatto che, nelle prime fasi dell'epidemia, alcune evidenze riportavano la capacità dell'azitromicina di modulare la risposta infiammatoria in pazienti con malattie polmonari infiammatorie e di inibire la replicazione dei batteri patogeni, ipotizzando, di conseguenza, la sua utilità nel trattamento di pazienti adulti con COVID-19.

Il 9 aprile 2020 AIFA ha reso pubblica la scheda informativa dell'azitromicina, poi aggiornata il 5 maggio 2020, in cui, dopo attenta valutazione delle evidenze disponibili, ha stabilito che l'uso di tale antibiotico, da solo o in associazione ad altri farmaci, per indicazioni diverse da quelle registrate, debba essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati o in caso di eventuali sovrapposizioni batteriche [8].

A conferma di tali raccomandazioni, va inoltre ricordato che l'azitromicina si associa ad un aumentato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali dovute al prolungamento dell'intervallo QT, inclusa torsione di punta (TdP) [9], e diversi studi hanno proprio dimostrato tale associazione [10-12].

Nella valutazione rischio-beneficio dell'azitromicina, il rischio di prolungamento dell'intervallo QT può essere causato anche da potenziali interazioni farmacodinamiche con altri farmaci comunemente utilizzati, quali idrossiclorochina [13-17], antiaritmici (amiodarone), antibatterici fluorochinolonici (levofloxacina) e antidepressivi (citalopram) [18].

Con il comunicato n. 682 “*No effective antibiotics against COVID-19*” datato 13 gennaio 2022, AIFA ha ulteriormente ribadito la sua posizione nei confronti dell'azitromicina.

Nonostante le precedenti Note informative, si è giunti ad una carenza di azitromicina sul mercato italiano dovuta proprio al suo utilizzo eccessivo e improprio per il COVID-19.

AIFA ha voluto quindi ulteriormente precisare che nessun antibiotico è approvato, né tantomeno raccomandato, per il trattamento del COVID-19 e ha richiamato tutti i prescrittori e i cittadini alla responsabilità di usare le terapie antibiotiche solo ove indicato (per scongiurare anche il problema della resistenza antibiotica) [19].

Alla luce di quanto emerso, l'obiettivo di questo studio era di analizzare come sono variati il profilo di sicurezza dell'azitromicina e il suo utilizzo tra gennaio 2019 e dicembre 2021, ovvero dal periodo pre-COVID ad oggi. A questo scopo, lo studio si è basato sulle segnalazioni di farmacovigilanza scaricate dal database europeo di farmacovigilanza EudraVigilance.

Metodi

Fonte Dei Dati

EudraVigilance (EV) è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle sospette reazioni avverse (*Adverse Drug reaction*, ADR) ai medicinali, sia quelli già autorizzati che quelli in sperimentazione clinica all'interno della EEA.

Le schede di segnalazione (*Individual Case Safety Report*, ICSR) vengono trasmesse per via elettronica ad EV dalle autorità regolatorie nazionali, dalle aziende farmaceutiche titolari di AIC e dagli sponsor degli studi clinici.

Tutti i dati sono inoltre accessibili pubblicamente dal sito web dell'EMA (www.adrreports.eu).

Selezione degli ICSR

Ai fini del presente studio sono stati considerati tutti gli ICSR in cui l'azitromicina figurava come farmaco sospetto. Utilizzando poi la funzione “*line listing*” di EV, è stato scaricato il listato dei casi per il 2019, il 2020 e il 2021.

In questa prima fase di screening non c'è stata una selezione dei casi per SOC (*System Organ Class*) o PT (*Preferred Term*) poiché lo scopo dell'analisi era di valutare tutte le ADR emerse a seguito della somministrazione di azitromicina.

Si ricorda che il SOC e il PT rientrano nei livelli di classificazione del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

La terminologia MedDRA è stata sviluppata dall'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) e si compone di una serie di termini altamente specifici aventi lo scopo di favorire lo scambio di informazioni nell'ambito della regolamentazione internazionale per prodotti medicali usati da soggetti umani. Il dizionario è strutturato in 5 livelli gerarchici: *Lower Level Term* (LLT), *Preferred Term* (PT), *High Level Term* (HLT), *High Level Group Term* (HLGT) e SOC.

Infine, tramite selezione *case-by-case*, sono stati inclusi nella valutazione tutti gli ICSR in cui l'indicazione terapeutica riportata era "COVID-19" o simile.

Analisi dei dati

Ciascun ICSR è strutturato in specifiche sezioni che, analizzate e confrontate anno per anno, hanno permesso di elaborare i risultati finali.

In tutti gli ICSR sono state riportate informazioni sulle caratteristiche del paziente (età e sesso), evento avverso (ADR, esito e gravità), farmaci sospetti ed eventuali farmaci concomitanti, indicazioni terapeutiche, qualifica della fonte primaria, paese di provenienza della segnalazione.

Ricordiamo che il database di EMA riporta le segnalazioni gravi/non gravi provenienti dall'EEA e le segnalazioni gravi provenienti dai paesi non-EEA.

In conformità con le linee guida ICH E2D, un caso è definito "grave" se è classificato come pericolo di vita o causa di morte per il paziente, se ha richiesto o prolungato un ricovero ospedaliero, se ha provocato una disabilità/incapacità persistente o significativa, un'anomalia o difetto congenito o se ha provocato altre condizioni clinicamente rilevanti.

Poiché nel 2019 non eravamo ancora in una situazione pandemica, l'analisi dei dati è stata fatta inizialmente considerando tutte le segnalazioni pervenute nel 2019, come controllo.

Con l'avvento del COVID-19 sono state considerate per il 2020 e il 2021 inizialmente tutte le segnalazioni pervenute, poi solamente quelle che riportavano l'indicazione terapeutica COVID-19 o simile.

L'esito delle ADR può essere classificato come "guarito/risolto", "in guarigione/in risoluzione", "non guarito/non risolto", "fatale" o "non noto". L'esito con il livello di risoluzione più grave è stato scelto come criterio quando l'ICSR riportava due o più ADR con differenti esiti.

Conformità degli standard etici

Gli ICSR derivano da un sistema di segnalazione spontanea, sono anonimi e i dati in essi riportati sono stati elaborati nel rispetto degli standard etici. Per questo motivo non è stata necessaria alcuna ulteriore misura di protezione dei dati.

Risultati

Durante l'epoca "pre-COVID-19" sono state riportate a EV 1801 segnalazioni aventi l'azitromicina come farmaco sospetto, da solo o in associazione ad altri farmaci.

La **Tabella 1** riporta dettagliatamente le caratteristiche degli ICSR raccolti nel 2019. Di questi, l'81% deriva da segnalazioni spontanee, mentre l'8,9% e l'8,5% sono rispettivamente casi di letteratura e report provenienti da studi clinici. Solamente nello 0,2% dei casi non è stato specificato il tipo di report.

Interessante è anche notare la prevalenza di segnalazioni provenienti da Operatori sanitari (69,3%), mentre solo il 30,7% provengono da operatori non sanitari (come ad esempio i consumatori).

Tra i soggetti coinvolti nelle segnalazioni, la fascia 18-64 anni è quella più frequente con il 41,9% degli ICSR, seguita dagli anziani 65-85 anni (16,3%) e dai bambini 3-11 anni (9,3%). Altre fasce d'età includono 0-1 mesi (0,5%), 2 mesi-2 anni (5,8%), 12-17 anni (4,5%), >85 anni (2,2%), mentre in ben 347 casi (19,3%) l'età del paziente non è stata specificata.

Per quanto riguarda il sesso, i soggetti più interessati dalle ADR sono state le donne (60,1%), mentre gli uomini rappresentavano circa la metà (35,5%), con il 19,3% di ICSR senza informazioni sul sesso.

La maggior parte degli ICSR sono stati classificati come gravi (57,5%), i casi non gravi (che includono anche ICSR in cui la severità non è stata precisata) sono stati invece il 42,5%.

Per quanto riguarda l'esito, purtroppo nel 36% degli ICSR non è stato riportato o è stato segnalato come "non noto" (in questi casi sarebbe stato opportuno un follow-up per richiedere maggiori informazioni). Il 30,8% dei casi ha avuto esito 'guarito/risolto', il 19,6% 'in guarigione/risolto', il 10,7% 'non guarito/non risolto' ed il 2,8% ha avuto

purtroppo 'esito fatale'.

Tabella 1 Caratteristiche degli ICSR, anno 2019.

	Livelli di classificazione	2019	
		N	%
ICSR	Totale	1801	---
	Indicazione COVID-19	---	---
	Azitromicina + idrossiclorochina/clorochina	---	---
Tipologia di report	Spontaneo	1475	81,9
	Letteratura	161	8,9
	Studi clinici	154	8,5
	Altro	8	0,5
	Non specificato	3	0,2
Fonte primaria	Operatori sanitari	1248	69,3
	Operatori non sanitari	553	30,7
	Non specificato	1	0,1
Paese di provenienza della fonte primaria	EEA	1043	57,9
	Non-EEA	758	42,1
Età	0-1 mese	10	0,5
	2 mesi-2 anni	105	5,8
	3-11 anni	168	9,3
	12-17 anni	82	4,5
	18-64 anni	755	41,9
	65-84 anni	294	16,3
	≥85 anni	40	2,2
	Non specificato	347	19,3
Sesso	Donne	1082	60,1
	Uomini	639	35,5
	Non specificato	81	4,5
Severità	Grave	1036	57,5
	Non- grave	765	42,5
Esito	Guarito/risolto	555	30,8
	In guarigione/in risoluzione	353	19,6
	Non guarito/non risolto	193	10,7
	Fatale	51	2,8
	Non noto/NA	649	36,0

Con l'arrivo del COVID-19 l'utilizzo dell'azitromicina è aumentato notevolmente e questo è confermato anche dall'aumento del numero di segnalazioni pervenute alla rete di farmacovigilanza a partire dal 2020.

Nel 2020 sono stati infatti registrati un totale di 2155 ICSR, di cui 392 (18%) legati a prescrizioni per il trattamento del COVID-19. Nel 2021 i casi sono stati invece 2179, di cui 309 (14%) legati a prescrizioni per COVID-19.

Da notare inoltre che ben il 26,9% dei 2155 ICSR registrati nel 2020 riportava l'utilizzo di azitromicina in associazione all'idrossiclorochina (o semplicemente alla clorochina).

La stessa interazione è osservabile anche nel 2021 dove, a fronte di 2179 ICSR, il 9,1% ha coinvolto l'associazione azitromicina-idrossiclorochina (o clorochina). La diminuzione percentuale rispetto al 2020 si associa con molta probabilità al successo ottenuto dalle raccomandazioni di AIFA riguardo al trattamento del COVID-19.

Le caratteristiche degli ICSR del 2020 e 2021 sono riportate nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Caratteristiche degli ICSR, anni 2020 e 2021.

	Livelli di classificazione	2020		2021	
		N	%	N	%
ICSR	Totale	2155	---	2179	---
	Indicazione COVID-19	392	18,1	309	14,1
	Azitromicina + idrossiclorochina/clorochina	580	26,9	198	9,1
Tipologia di report	Spontaneo	1556	72,2	1528	70,1
	Letteratura	337	15,6	391	17,9
	Da studi clinici	242	11,2	187	8,5
	Altro	15	0,7	67	3,1
	Non specificato	6	0,2	7	0,3
Fonte primaria	Operatori sanitari	1592	73,8	1340	61,4
	Operatori non sanitari	561	26,0	838	38,4
	Non specificato	2	0,1	2	0,1
Paese di provenienza della fonte primaria	EEA	1379	63,9	852	39,1
	Non-EEA	774	35,9	1326	60,8
Età	0-1 mese	12	0,5	12	0,5
	2 mesi-2 anni	55	2,5	110	5,0
	3-11 anni	113	5,2	204	9,3
	12-17 anni	41	1,9	56	2,5
	18-64 anni	1052	4,8	858	39,3
	65-85 anni	538	24,9	426	19,5
	≥85 anni	67	3,1	64	2,9
	Non specificato	277	12,8	449	20,6
Genere	Donne	1093	50,7	1368	62,7
	Uomini	990	45,9	762	34,9
	Non specificato	72	3,3	49	2,2
Severità	Grave	1404	65,1	1597	73,2
	Non- grave	751	34,8	582	26,7
Esito	Guarito/risolto	743	34,4	548	25,1
	In guarigione/in risoluzione	422	19,5	374	17,1
	Non guarito/non risolto	214	9,9	231	10,6
	Fatale	90	4,1	68	3,1
	Non noto/NA	686	31,8	958	43,9

Come nel 2019, anche nel 2020 e nel 2021 la maggior parte dei casi sono stati spontanei (rispettivamente il 72,2% e il 70,1%). La fonte primaria è stata rappresentata da operatori sanitari nel 73,8% dei casi del 2020 e nel 61,4% dei casi del 2021. Relativamente all'età dei pazienti, la percentuale maggiore è nell'intervallo 18-64 anni (48,8% nel 2020, 39,3% nel 2021). Le donne si confermano ancora una volta il sesso maggiormente colpito da ADR registrando il 50,7% nel 2020 (45,9% uomini) e il 62,7% nel 2021 (34,9%).

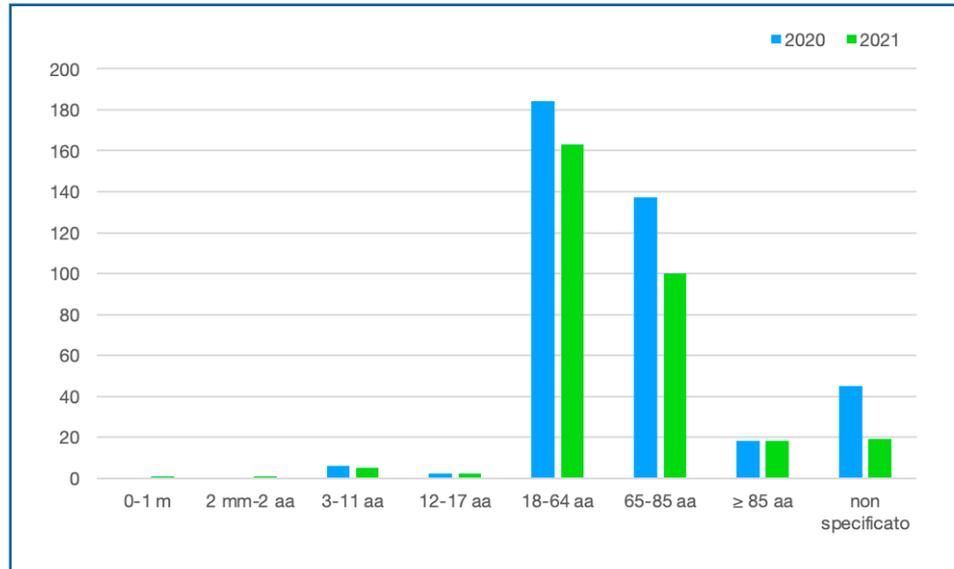
Essendo in piena situazione pandemica non sorprende che la severità dei casi sia stata nettamente a favore dei casi gravi: 65,1% nel 2020, 73,2% nel 2021. I casi non-gravi sono stati invece il 34,8% nel 2020 e il 26,7% nel 2021.

Riguardo agli esiti, nel 2020 si sono raggiunti valori numerici molto simili per i casi guariti/risolti, 743 ICSR, e i casi non noti/NA, 686 ICSR, (34,4% vs 31,8%). Nel 2021 i casi non noti sono stati invece nettamente superiori ai guariti/risolti (958 vs 548 ICSR), raggiungendo una percentuale pari al 43,9%.

Dopo una valutazione generale degli ICSR, sono stati analizzati i casi in cui l'azitromicina viene utilizzata con indicazione terapeutica specifica "COVID-19" o similare.

La fascia d'età maggiormente colpita è stata quella 18-64 anni (184 ICSRs nel 2020, 163 nel 2021) seguita da quella 65-85 anni (137 ICSRs nel 2020, 100 nel 2021)
Figura 1.

Figura 1 Analisi per fasce d'età maggiormente coinvolte nelle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.



La **Figura 2** evidenzia invece il sesso del paziente; è interessante vedere come, a differenza dei casi totali che riportavano una maggioranza di soggetti coinvolti di sesso femminile, filtrando per indicazione “COVID-19” l’attenzione si sposti sugli uomini. Di 392 casi del 2020 ben 234 hanno coinvolto uomini (59,7%). Nel 2021 la differenza tra uomini e donne non è così marcata, ma si osserva comunque una maggioranza di uomini (155 su 309 casi totali, ovvero circa il 50%).

La maggior parte delle segnalazioni provengono da operatori sanitari; 372 nel 2020, 278 nel 2021 (**Figura 3**).

Nel 2020 163 casi sono stati spontanei, 159 di letteratura, 68 provenienti da studi clinici, 2 “altro”; nel 2021 ci sono stati invece 98 casi spontanei, 184 di letteratura, 23 provenienti da studi clinici e 3 “altro” (**Figura 4**).

Considerando sempre gli ICSR del 2020 e del 2021 con indicazione specifica “COVID-19” o simile, lo studio ha considerato anche le *Special Situations* emerse. Come indicato nelle GVP VI.B.6, con *Special Situations* si intendono tutte quelle indicazioni

Figura 2 Analisi per sesso dei pazienti coinvolti nelle segnalazioni di ADR del 2020 e 2021.

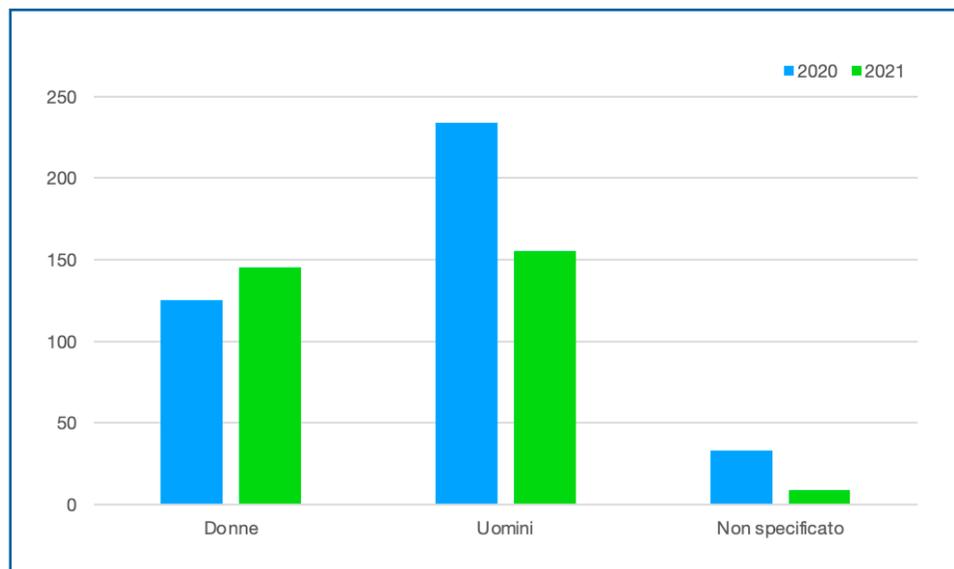


Figura 3 Analisi per fonte primaria delle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.

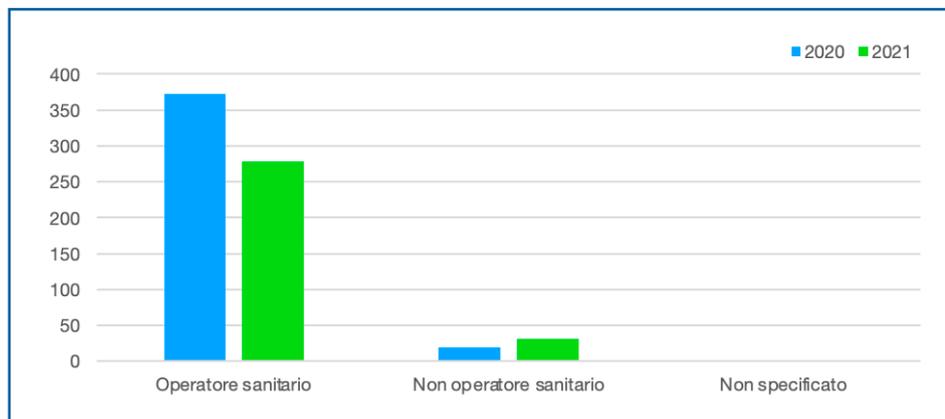
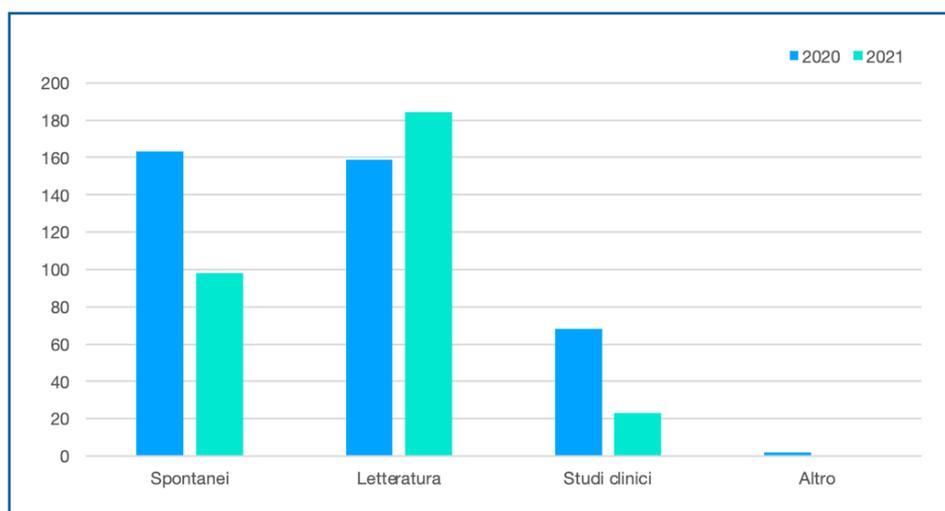


Figura 4 Analisi per tipologia di report delle segnalazioni di ADR del 2020 e del 2021.



particolari, quali utilizzo *off-label*, overdose, abuso, misuso, *medication error*, esposizione professionale, mancanza di efficacia, utilizzo in età pediatrica o nella popolazione anziana, utilizzo in gravidanza/allattamento.

Avendo già precedentemente valutato che il farmaco è stato utilizzato sia nei bambini che in soggetti anziani, in questa specifica analisi sono stati presi in considerazione le situazioni di overdose, abuso, misuso, *off-label* e *medication error* (**Tabella 3**).

Tabella 3 *Special Situation* COVID-ICSR, anni 2020-2021.

Special Situation	2020	2021
Overdose	0	0
Abuso	0	0
Misuso	0	0
<i>Off-label</i>	25	32
<i>Medication error</i>	0	1

Obiettivo di questo studio era anche di valutare la tipologia di reazioni scatenate dall'assunzione di azitromicina, da sola o in associazione, durante il periodo pandemico.

Per completezza di risultati, per questa analisi sono stati considerati tutti gli ICSR inseriti in EV negli anni 2020 e 2021.

La **Tabella 4** riporta quanti casi sono pervenuti per ciascuna SOC (*System Organ Class*), suddivisi per anno.

Tabella 4 Analisi per SOC degli ICSR pervenuti nel 2020 e nel 2021.

SOC	2020	2021
Patologie gastrointestinali	522	499
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	501	771
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	433	552
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	354	432
Esami diagnostici	360	303
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	227	322
Patologie del Sistema nervoso	215	234
Infezioni ed infestazioni	208	261
Patologie epatobiliari	204	84
Patologie cardiache	188	131
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	105	144
Patologie dell'occhio	99	288
Patologie del Sistema emolinfopoietico	92	83
Disturbi psichiatrici	90	134
Disturbi del Sistema immunitario	86	164
Patologie vascolari	85	92
Patologie dell'orecchio e del labirinto	71	53
Disturbi del metabolismo	70	89
Patologie renali e urinarie	59	72
Procedure mediche e chirurgiche	29	25
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	23	23
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	22	47
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	22	24
Problemi di prodotto	14	9
Circostanze sociali	11	59
Patologie endocrine	9	6
Patologie congenite, familiari e genetiche	6	12

Tra i casi del 2020 e del 2021 sono state anche individuate i 30 PT più segnalati, i quali sono stati riportati in **Tabella 5**.

Il PT più segnalato nel 2020 è stato il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG (8,6%), seguito da rash, nausea e dolore addominale (circa 7% ciascuno).

Nel 2021, probabilmente anche a seguito delle raccomandazioni di AIFA, il numero di segnalazioni per prolungamento del tratto QT dell'ECG è nettamente diminuito (2,3%). Il PT più segnalato è stato la dispnea (11,5%), seguito poi da rash (10,9%) e asma (9,8%).

Tabella 5 Analisi per i PT maggiormente segnalati negli anni 2020-2021.

PT	2020		2021	
	N	%	N	%
Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG	186	8,6	50	2,3
Dolore addominale	154	7,1	152	7,1
Nausea	151	7,0	147	6,8
Rash	151	7,0	234	10,9
Dispnea	125	5,8	247	11,5
Prurito	119	5,5	134	6,2
Vomito	109	5,1	110	5,1
Morte	92	4,3	73	3,4
Asma	76	3,5	212	9,8

>>> Segue

>>> *Continua*

PT	2020		2021	
	N	%	N	%
Interazione farmacologica	76	3,5	88	4,1
Orticaria	72	3,3	75	3,5
Astenia	54	2,5	38	1,8
Tachicardia	44	2,0	28	1,3
Artralgia	32	1,5	34	1,6
Ansia	30	1,4	26	1,2
Bradycardia	27	1,3	11	0,5
Sindrome del QT lungo	27	1,3	6	0,3
Danno renale acuto	25	1,2	25	1,2
Mialgia	24	1,1	21	1,0
Aritmia	23	1,1	15	0,7
Fibrillazione atriale	21	1,0	21	1,0
Arresto cardiaco	15	0,7	14	0,6
Sensazione di bruciore	13	0,6	21	1,0
Anosmia	12	0,6	11	0,5
Farmaco inefficace per un'indicazione non approvata	12	0,6	19	0,9
Agitazione	9	0,4	4	0,2
Pustolosi esantematica acuta generalizzata	9	0,4	10	0,5
Sindrome da distress respiratorio acuto	9	0,4	11	0,5
Angioedema	8	0,4	14	0,6
Ageusia	6	0,3	9	0,4

I farmaci più frequentemente riportati in associazione ad azitromicina per il trattamento del COVID-19 sono mostrati in **Tabella 6**. Tra essi compaiono in particolare modo i farmaci antimalarici cloroquina e idrossicloroquina, gli antibiotici, i FANS e i corticosteroidi.

Tabella 6 Altri farmaci riportati nella segnalazione con indicazione COVID-19.

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Farmaci antimalarici				
Idrossicloroquina	289	73,7	142	46,0
Cloroquina	8	2,0	14	4,5
Antibiotici				
<i>Aminoglicosidi</i>				
Amikacina	1	0,3	0	0
<i>Cefalosporine</i>				
Cefditoren	1	0,3	2	0,6
Cefepima	1	0,3	3	1,0
Ceftarolina	1	0,3	1	0,3
Ceftriaxone	82	20,9	64	20,7
Cilastatina + Imipenem	1	0,3	1	0,3
<i>Fluorochinoloni</i>				
Ciprofloxacina	3	0,8	1	0,3
Levofloxacina	10	2,6	11	3,6
Moxifloxacina	1	0,3	0	0
<i>Antibiotici glicopeptidici</i>				

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Teicoplanina	5	1,3	0	0
Vancomicina	7	1,8	2	0,6
<i>Antibiotici carbapenemi</i>				
Meropenem	16	4,1	5	1,6
Ertapenem	1	0,3	1	0,3
<i>Macrolidi</i>				
Claritromicina	4	1,0	2	0,6
Spiramicina	1	0,3	0	0
<i>Monobattami</i>				
Aztreonam	1	0,3	0	0
<i>Antibiotici Beta-lattamici</i>				
Amoxicillina + acido clavulanico	8	2,0	11	3,6
Ampicillina	1	0,3	2	0,6
Ceftazidima	1	0,3	1	0,3
Cefuroxima	1	0,3	0	0
Cefotaxima	4	1,0	1	0,3
Piperacillina	2	0,5	0	0
Piperacillin a + Tazobactam	10	2,6	16	5,2
<i>Ossazolidinoni</i>				
Linezolid	3	0,8	5	1,6
<i>Tetracicline di II generazione</i>				
Doxiciclina	4	1,0	0	0
FANS (antinfiammatori non steroidei)				
Dexketoprofene	1	0,3	0	0
Ketoprofene	1	0,3	0	0
Ibuprofene	1	0,3	0	0
Metamizolo	2	0,5	0	0
Metamizolo + Pitofenone + Fenpiverinio	1	0,3	0	0
Paracetamolo	9	2,3	13	4,2
Corticosteroidi				
Budesonide	1	0,3	0	0
Prednisone	4	1,0	7	2,3
Non specificato	1	0,3	1	0,3
Glucocorticoidi				
Metilprednisolone	23	5,9	23	7,4
Betametasone	3	0,8	3	1,0
Idrocortisone	3	0,8	1	0,3
Desametasone	9	2,3	26	8,4
Prednisolone	1	0,3	3	1,0
Anticoagulanti				
Rivaroxaban	1	0,3	1	0,3
Bivalirudina	3	0,8	0	0
Enoxaparina	28	7,1	32	10,4
Eparina	5	1,3	1	0,3
Nadroparina	2	0,5	2	0,6
Tinzaparina	2	0,5	0	0
Anestetici				
Midazolam	4	1,0	4	1,3
Propofol	9	2,3	5	1,6

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Immunosoppressori				
Anakinra	11	2,8	3	1,0
Micofenolato mofetile	1	0,3	3	1,0
Tacrolimus	1	0,3	3	1,0
Tocilizumab	38	9,7	29	9,4
Oppioidi				
destrometorfano	2	0,5	0	0
Fentanil	6	1,5	2	0,6
Remifentanil	1	0,3	1	0,3
Diuretici				
Idroclorotiazide	1	0,3	0	0
Furosemide	7	1,8	7	2,3
Agonisti del recettore alfa-2				
Clonidina	2	0,5	0	0
Dexmedetomidina	5	1,3	2	0,6
Farmaci antiulcera				
<i>Antagonisti dei recettori istaminergici H₂</i>				
Famotidina	2	0,5	1	0,3
<i>PPI (Inibitori di pompa protonica)</i>				
Esomeprazolo	3	0,8	1	0,3
Pantoprazolo	4	1,0	6	1,9
Omeprazolo	3	0,8	8	2,6
Antiarritmici di classe III				
Amiodarone	7	1,8	2	0,6
Dronedarone	1	0,3	0	0
Miorilassanti				
Atracurio besilato	1	0,3	0	0
Cisatracurio	5	1,3	2	0,6
Beta-bloccanti				
Bisoprololo	5	1,3	2	0,6
Metoprololo	1	0,3	0	0
Propranololo	1	0,3	0	0
Sotalolo	1	0,3	0	0
Farmaci antiemetici				
Domperidone	1	0,3	0	0
Metoclopramide	1	0,3	0	0
Ondansetron	1	0,3	0	0
Farmaci antivirali				
Darunavir	2	0,5	13	4,2
Darunavir, cobicistat	5	1,3	6	1,9
Entecavir	1	0,3	0	0
Favipiravir	5	1,3	6	1,9
Lopinavir	3	0,8	0	0
Lopinavir, ritonavir	114	29,1	49	15,9
Oseltamivir	13	3,3	10	3,2
Remdesivir	13	3,3	21	6,8
Ritonavir	3	0,8	0	0
Umifenovir	1	0,3	1	0,3

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Antidepressivi				
Agomelatina	1	0,3	0	0
Doxepina	2	0,5	0	0
Fluoxetina	1	0,3	0	0
Mirtazapina	1	0,3	1	0,3
Paroxetina	1	0,3	0	0
Venlafaxina	1	0,3	0	0
Antipsicotici				
Levopromazina	1	0,3	0	0
Quetiapina	1	0,3	3	1,0
Zuclopentixolo	1	0,3	3	1,0
Agonisti adrenergici				
Epinefrina	1	0,3	2	0,6
Norepinefrina	11	2,8	7	2,3
Farmaci antiepilettici				
Gabapentin	0	0	1	0,3
Levetiracetam	0	0	1	0,3
Integratori				
Calcio gluconato	2	0,5	0	0
Acido ascorbico	9	2,3	4	1,3
Zinco gluconato	3	0,8	1	0,3
Vasodilatatori				
Ossido nitrico	2	0,5	1	0,3
Treprostnil	1	0,3	0	0
Farmaci antifungini				
Fluconazolo	2	0,5	2	0,6
Micafungin	1	0,3	0	0
Antiaggreganti piastrinici				
Acido acetilsalicilico	3	0,8	2	0,6
Esoprostenolo	1	0,3	0	0
Psicostimolanti				
Citicolina	2	0,5	0	0
Oppioidi agonisti				
Codeina	1	0,3	1	0,3
Mucolitici				
Ambroxolo	1	0,3	0	0
Bromexina	2	0,5	0	0
Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici				
Tamsulosina	0	0	1	0,3
Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II				
Valsartan	1	0,3	0	0
Ormoni antidiuretici				
Vasopressina	2	0,5	0	0
Agonisti dei recettori Beta2-adrenergici				
Formoterolo + budesonide	1	0,3	0	0
Formoterolo + ipratropio bromuro	1	0,3	0	0
Indacaterolo + glicopirronio bromuro	1	0,3	1	0,3
Salbutamolo	2	0,5	2	0,6

>>> *Segue*

>>> *Continua*

Farmaci concomitanti	2020		2021	
	N	%	N	%
Antagonisti recettori muscarinici				
Tiotropio	1	0,3	0	0
Statine				
Atorvastatina	4	1,0	0	0
Trombolitici				
Tenecteplase	1	0,3	0	0
Farmaci antitumorali				
Interferone alfa	1	0,3	1	0,3
Interferone beta	13	3,3	0	0
Interferone (non specificato)	1	0,3	0	0
Sunitinib	2	0,5	0	0
Farmaci antireumatici				
Tofacitinib	1	0,3	2	0,6
Antielmintici				
Ivermectina	1	0,3	2	0,6
Anticorpi monoclonali				
Adalimumab	2	0,5	4	1,3
Basiliximab	1	0,3	0	0
Olokizumab	1	0,3	0	0
Sarilumab	7	1,8	3	1,0
Secukinumab	1	0,3	1	0,3

Discussione

La pandemia da COVID-19 ha messo a dura prova il sistema sanitario mondiale. Mai come in questo periodo le agenzie regolatorie hanno dovuto lavorare per mettere a punto indicazioni terapeutiche e modalità di intervento adeguate al trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Il presente studio si è proposto di indagare il profilo di sicurezza dell'azitromicina focalizzandosi prima su un'analisi generale degli ICSR ricevuti in periodo pre-COVID (2019) e durante la pandemia (2020 e 2021), poi su un'analisi più specifica dei casi 2020-2021 che riportavano come indicazione terapeutica "COVID-19" o simile.

Nel 2019 le segnalazioni sono state pari a 1801. Successivamente il COVID ha portato ad un notevole incremento nel numero di segnalazioni arrivando a 2155 casi nel 2020 e 2179 nel 2021.

Si tratta principalmente di segnalazioni spontanee e la maggior parte di queste provengono da operatori sanitari; la motivazione risiede probabilmente nel fatto che i medici, e più in generale il personale sanitario, si trovano quotidianamente di fronte a svariate situazioni cliniche e hanno quindi molti casi da poter segnalare all'Autorità Competente. Dall'altro lato però la farmacovigilanza è ancora un mondo distante dai cittadini che quindi non sono stimolati (o non ne sono a conoscenza) della possibilità di segnalare autonomamente eventuali reazioni avverse ai medicinali che assumono. L'aumento dei casi di azitromicina è dovuto anche alle prime evidenze che sembravano incentivare l'utilizzo *off-label* di azitromicina per il trattamento del COVID-19.

Dei 2155 ICSR del 2020 il 18% è rappresentato da casi COVID trattati con azitromicina, mentre nel 2021 c'è stato il 14% di casi COVID trattati con azitromicina a fronte di un totale di 2179 ICSR.

Resta comunque il fatto che, come anche ribadito da AIFA nell'ultima Nota informativa pubblicata a gennaio 2022, attualmente nessun antibiotico è efficace nel trattamento del COVID-19.

Per un'analisi completa del profilo di sicurezza della molecola sono poi state analizzate le SOC principalmente coinvolte negli eventi avversi segnalativi negli ICSR con indicazione COVID-19. Tra le SOC maggiormente segnalate ci sono le patologie gastroin-

testinali (522 segnalazioni nel 2020 e 499 nel 2021), patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (501 nel 2020, 771 nel 2021), traumatismi, intossicazioni e complicazioni di procedura (433 nel 2020, 552 nel 2021) ed infine patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (354 nel 2020, 432 nel 2021).

Di particolare rilevanza sono anche gli eventi avversi cardiaci tra cui molto segnalati sono stati la bradicardia, l'arresto cardiaco, la fibrillazione atriale, ma soprattutto il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG e la sindrome del QT lungo. Come detto anche inizialmente, la sindrome del QT lungo ed il prolungamento dell'intervallo QT dell'ECG sono proprio ADR specifiche dell'azitromicina.

In letteratura, lo studio preclinico di Milberg et al. nel 2002 ha descritto l'associazione tra macrolidi e l'incremento dell'incidenza di eventi avversi come l'aumento dell'intervallo QT, l'aumento della durata del potenziale d'azione monofasico, l'effetto iniziale della post-depolarizzazione precoce (EAD) o l'effetto della TdP [20].

Un altro studio presentato da Kezerashvili et al. nel 2007 ha illustrato invece l'insorgenza di prolungamento dell'intervallo QT e di TdP dopo trattamento con azitromicina in una donna di 55 anni che non presentava fattori di rischio predisponenti [21].

In ultimo, la cardiotoxicità legata all'azitromicina è stata descritta anche da un recente studio di coorte su 90 pazienti ospedalizzati per COVID-19. Tale studio ha evidenziato un aumentato rischio del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli che avevano assunto solamente azitromicina [22].

A tal proposito, bisogna evidenziare che, proprio tra i farmaci sospetti più segnalati in associazione all'azitromicina ci sono l'idrossiclorochina (73,7% nel 2020, 46% nel 2021), e gli antivirali lopinavir/rinonavir (29,1% nel 2020, 15,9% nel 2021).

Tra i soggetti più colpiti da COVID-19 ci sono stati anche molti soggetti immunodepressi, già precedentemente in terapia con immunosoppressori; un'altra associazione frequentemente causa di ADR è stata infatti quella tra azitromicina e tocilizumab (9,7% nel 2020, 9,4% nel 2021).

Altro farmaco sospetto particolarmente segnalato è stato il ceftriaxone con una percentuale di segnalazione del 20,9% nel 2020 e del 20,7% nel 2021.

Punti di forza e limitazioni

Lo studio effettuato rappresenta un'analisi descrittiva dei dati derivanti dal sistema di segnalazione spontanea europeo. EV consente la gestione e l'analisi delle informazioni sulle sospette ADR per i medicinali autorizzati nella EEA. Il sistema di segnalazione spontanea rappresenta uno strumento utile ed economico per la raccolta dei dati di sicurezza dei farmaci; esso permette di meglio caratterizzare il profilo di sicurezza dei farmaci facendo spesso emergere ADR che non erano state rilevate durante la fase *pre-marketing*.

Dall'altra parte però il sistema di segnalazione spontanea ha due limiti intrinseci, ossia la sottosegnalazione e la scarsa qualità delle informazioni presenti negli ICSR.

È chiaro che questi limiti non possono essere eliminati e non ci consentono di ottenere un reale e completo profilo di sicurezza per l'azitromicina (molecola oggetto di tale studio).

Proprio per questo motivo si ritengono fondamentali ulteriori studi *ad hoc* che possano confermare eventuali segnali emersi dall'analisi dei database di farmacovigilanza.

Conclusioni

Ad oggi l'utilizzo di azitromicina è stato limitato ai soli pazienti con concomitante infezione batterica al fine di evitare l'insorgenza di resistenza antibiotica.

Alla luce dei limiti metodologici intrinseci di questo studio e data la potenziale gravità delle ADR emerse, si ritiene fondamentale la conduzione di nuovi studi clinici sull'argomento che possano permettere una migliore valutazione del rapporto rischio-beneficio del farmaco nei pazienti affetti da COVID-19.

Bibliografia

- [1] World Health Organization, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022
- [2] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11.
- [3] Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020; 76 :1815-1826.
- [4] Ministero della Salute, <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=257>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [5] Zhou F, Mi S, Luo S, Wang Y, et al. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2021; 100: 140S-147S.
- [6] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 1622-1629.
- [7] AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale anno 2019. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [8] AIFA. COVID-19 - Aggiornamento scheda informativa AIFA su azitromicina, <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-aggiornamento-scheda-informativa-aifa-su-azitromicina>. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [9] Diana G, Strollo R, Diana D, Strollo M, Galassi AR, Crea F. Cardiac safety and potential efficacy: two reasons for considering minocycline in place of azithromycin in COVID-19 management. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021; 7 (3): e53-e54.
- [10] Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, et al. Cardiovascular risk with Azithromycin and other antibacterial drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (18): 1665-1668.
- [11] Yu T, Niu T. Giant inverted T waves and substantial QT interval prolongation induced by azithromycin in an elderly woman with renal insufficiency. *Can Fam Physician*. 2014; 60 (11): 1012-1015.
- [12] Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, et al. Azithromycin Can prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol*. 2015; 15(3): 232-40.
- [13] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1): 105949.
- [14] Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 Infection. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020; 50: 382-387.
- [15] Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. 2020; 26(6): 808-809.
- [16] Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD, Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Research in Social & Administrative Pharmacy* 2021; 17: 483-486.
- [17] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(9): 1036-1041.
- [18] Liverpool Drug Interaction group. <https://www.covid19-druginteractions.org/> Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [19] Comunicato AIFA 682 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621225/Comunicato_AIFA_682.pdf. Ultimo accesso: 26 febbraio 2022.
- [20] Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 303(1): 218-25.
- [21] Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, et al. Azithromycin as a cause of QT interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007; 18(3): 243-246.
- [22] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(9): 1036-1041.



ANALYSIS OF THE SAFETY PROFILE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST SARS-CoV-2

Analisi del profilo di sicurezza degli anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2

Giulia Loiacono, Letizia Fulceri, Fortunato Pititto

Stage svolto presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) Lecce, Italia

Keywords

SARS-CoV-2 infection
Viral variants
Oxygen saturation
decreased
Monoclonal antibodies

Abstract

Background In the fight against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), monoclonal antibodies (mAbs) represent a key strategy for the prevention and rapid treatment of COVID-19.

Aims and Methods In collaboration with the Special Continuity Care Units (USCA) of the Local Health Authority (ASL) of Lecce, 177 mAb treatments against SARS-CoV-2 were monitored in the period 01/12/2021 - 31/01/2022. Based on a clinical case, in order to investigate the reported adverse drug reaction (ADR), the safety profile of mAbs in clinical use was analysed and the reporting frequencies of the Preferred Term (PT) "decreased oxygen saturation" were assessed. In the Italian pharmacovigilance network, the ICSRs (Individual Case Safety Reports) reported for bamlanivimab/etesevimab were 67. The PT "decrease in oxygen saturation" had a frequency of 3.6%. After that, the safety profile in international networks was assessed. The data of 4 monoclonal antibodies (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab) were extrapolated from 3 different pharmacovigilance databases (Vigibase, the WHO database; EudraVigilance, the European database, managed by the EMA; and FAERS, the American database, managed by the FDA) also covering a longer period. We calculated the Reporting Odds Ratio (ROR) for bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab and sotrovimab using FAERS.

Results For bamlanivimab/etesevimab the most frequent PTs were "dyspnoea" (Vigibase) and "infusion-related reaction" (FAERS); for casirivimab/imdevimab they were "infusion-related reaction" (Vigibase and FAERS) and "pyrexia" (EudraVigilance); for sotrovimab they were "pyrexia" (Vigibase and EudraVigilance) and "infusion-related reaction" (FAERS); for regdanvimab they were "pyrexia" (Vigibase and EudraVigilance). The PT "reduced oxygen saturation" had a nearly double reporting rate in Vigibase compared to FAERS for bamlanivimab/etesevimab; casirivimab/imdevimab had similar reporting rates in the 3 databases; sotrovimab had variable reporting rates in the 3 databases; regdanvimab had higher reporting rates in EudraVigilance than in Vigibase (however, the number of ICSRs in the two databases was low). The results showed statistically significant ROR values for all the three monoclonal antibodies reported in FAERS.

Conclusions The certain nature of the ADR (Adverse Drug Reaction) "decreased oxygen saturation" is impossible to establish, as it may depend on the type of mAb, on an incorrect differential diagnosis or on therapeutic failure. However, further studies are needed for an in-depth analysis with clinical evaluations, epidemiological studies, and active surveillance. It would be useful to undertake a process of continuous surveillance of emerging SARS-CoV-2 variants, rapid sequencing screening for SARS-Cov-2 positive molecular swabs, monitoring of mAb therapy, through genomic surveillance of patients.

Corrispondenza: Giulia Loiacono. E-mail: giulia.loiacono38@gmail.com

Introduzione

Il virus SARS-CoV-2 e la successiva pandemia di COVID-19 hanno comportato un onere significativo sulla salute pubblica a livello globale; da qui l'urgente necessità di strategie terapeutiche efficaci [1]. Le caratteristiche cliniche e i sintomi del COVID-19 includono: difficoltà respiratorie, affaticamento, febbre, malessere e perdita dell'olfatto, che possono evolvere in polmonite interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto. Il tasso di letalità è più alto negli anziani, in particolare se con comorbidità e malattie croniche polmonari, cardiovascolari, oncologiche, diabete e obesità [2]. I primi trattamenti specifici disponibili per SARS-CoV-2 sono stati gli anticorpi monoclonali (mAb).

La maggior parte degli anticorpi sono isolati o derivati da anticorpi neutralizzanti (nAb) COVID-19, mentre casirivimab e imdevimab sono derivati da trattamenti contro l'Ebola.

La posizione di EMA e di FDA rispetto ai quattro trattamenti a base di anticorpi monoclonali

Per quanto riguarda il bamlanivimab e l'etesevimab, l'EMA (*European Medicine Agency*) ha concluso la revisione in corso dei due anticorpi sviluppati da Eli Lilly Netherlands BV, dopo che la società ha informato l'Agenzia che si sarebbe ritirata dallo studio. La *rolling review*, strumento regolatorio utilizzato dall'EMA per accelerare la valutazione di un medicinale durante un'emergenza sanitaria pubblica come quella di COVID-19, è iniziata l'11 marzo 2021; la società si è ritirata il 29 ottobre 2021 [32]. Casirivimab/imdevimab (Ronapreve) ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) valida in tutta l'Unione Europea (UE) il 12 novembre 2021, così come regdanvimab (Regkirona).

Sotrovimab (Xevudy) ha ricevuto l'AIC valida in tutta l'UE il 17 dicembre 2021.

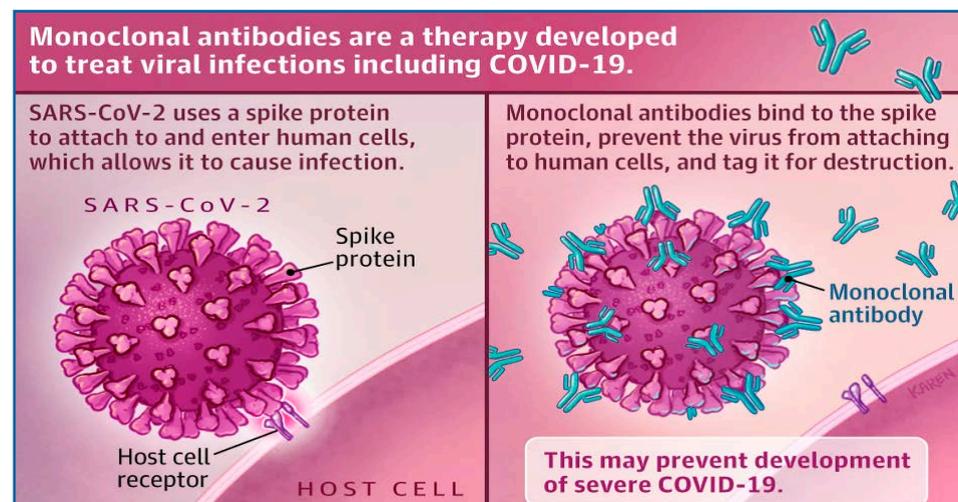
Invece l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha autorizzato casirivimab/imdevimab a novembre 2020, bamlanivimab/etesevimab a febbraio 2021 e sotrovimab a maggio 2021. Regdanvimab non è stato ancora autorizzato.

Aspetti strutturali delle proteine associate a SARS-CoV-2 e interazioni con gli anticorpi

Il virus SARS-CoV-2 è composto da quattro proteine strutturali, di cui la glicoproteina spike (S) è fondamentale per l'attacco virale, la fusione e l'ingresso e quindi è un bersaglio chiave per anticorpi e vaccini (**Figura 1**).

Strutturalmente, la proteina spike è un omotrimerico con ciascun monomero costituito da due subunità (S1 e S2). S1 contiene il dominio N-terminale (NTD) e il dominio di legame del recettore (RBD), che media l'interazione con ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2), mentre S2 media la fusione della membrana. RBD lega ACE2 direttamente sulla cellula ospite, che è un recettore cellulare espresso dal polmone, dal tratto gastrointestinale (GI) e dalle cellule della mucosa nasale. Le sostituzioni di amminoacidi e i cambiamenti strutturali in questo dominio possono indebolire signifi-

Figura 1 Legame degli anticorpi monoclonali alla proteina spike (modificata da [3])



cativamente il suo legame con gli anticorpi originali prodotti in seguito alla somministrazione degli attuali vaccini o indotti dalle terapie anticorpali esistenti. Le mutazioni nell'RBD, che migliorano il legame con ACE2 e indeboliscono il legame con molti anticorpi, rappresentano potenziali minacce all'efficacia dei vaccini e delle terapie anticorpali. Sebbene l'RBD sia uno dei principali bersagli dei nAb, già in uso clinico e in fase di sviluppo, ulteriori bersagli sono il dominio N-terminale (NTD) della subunità S1 e la subunità S2, che potrebbero offrire ulteriori possibilità per nuove combinazioni di nAb. La maggior parte delle mutazioni risiedono nel supersito antigenico in NTD e in RBD. La disponibilità di una gamma di terapie per colpire diversi epitopi virali aumenta le opzioni di trattamento qualora la selezione di nuove varianti virali riduca l'efficacia dei nAb nell'uso clinico [4].

Attualmente, la maggior parte dei trattamenti a base di anticorpi è stata efficace nei pazienti con SARS-CoV-2. Tuttavia, ci sono ancora sfide significative nella verifica dell'indipendenza e la necessità di un'ulteriore valutazione clinica [5]. Diversi studi hanno contribuito all'attuale comprensione di come le mutazioni nella proteina spike SARS-CoV-2 influiscano sulla neutralizzazione. Tali mutazioni potrebbero indebolire il legame tra la proteina spike di SARS-CoV-2 e gli anticorpi e, quindi, ridurre l'efficienza e l'efficacia dei vaccini e delle terapie anticorpali esistenti. I virus possono sviluppare resistenza ai nAb sia per la naturale evoluzione del virus (cioè per la pressione selettiva esercitata dal sistema immunitario ospite in assenza di trattamento farmacologico), sia per la pressione selettiva del trattamento durante la replicazione virale [6].

Le strategie per ridurre al minimo il rischio di mutanti di fuga includono il targeting di regioni altamente conservate del picco virale o l'utilizzo di cocktail di nAb piuttosto che di trattamenti in monoterapia. L'approccio di combinazione multi-farmaco, in cui più nAb legano epitopi distinti, ha dimostrato di ridurre al minimo la generazione *de novo* di mutanti di fuga durante gli esperimenti di commutazione in vitro, rispetto alla rapida selezione di varianti resistenti sotto pressione dall'uso di un singolo nAb [7].

Sono stati proposti studi di modellizzazione molecolare per descrivere l'interazione tra la proteina spike e il recettore ACE2, che considerano l'energia di legame libera (BFE) tra queste due proteine proporzionale all'infettività di diverse varianti di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti. Con questi modelli strutturali è possibile simulare e stimare le variazioni di infettività di una variante SARS-CoV-2 rispetto al primo ceppo SARS-CoV-2 depositato in GenBank (numero di accesso: NC 045512.2). In particolare, un cambiamento positivo nel BFE indotto dalla mutazione della proteina spike e ACE2 indica che questa mutazione aumenterebbe l'infettività SARS-CoV-2, mentre un cambiamento negativo indotto da mutazione nel BFE rivela la possibilità di indebolimento trasmissibile e infettivo [8]. Pertanto, l'impatto delle varianti sul dominio RBD di SARS-CoV-2, per quanto riguarda l'infettività, può essere previsto stimando i loro cambiamenti di BFE. Sempre da questi modelli, emerge che gli anticorpi che si sovrappongono di più con ACE2 sono influenzati in modo più significativo dalle mutazioni. Ad esempio, in base al loro allineamento 3D, etesevimab, regdanvimab, casirivimab, che competono direttamente con ACE2, hanno grandi cambiamenti di BFE indotti da cinque mutazioni. Anticorpi che si sovrappongono parzialmente con ACE2 in termini di dominio di legame, ad esempio bamlanivimab, hanno solo pochi cambiamenti significativi nel BFE; imdevimab, che si lega all'altro lato del RBD, mostra lievissime variazioni per tutte le mutazioni [8].

Sviluppo di mutazioni e resistenza ai trattamenti con anticorpi monoclonali

C'è stata una notevole evoluzione di SARS-CoV-2 sin dalla sua comparsa iniziale. La replicazione di un virus a volte porta a mutazioni nella sequenza amminoacidica delle proteine virali e il virus viene definito una "variante" di quello originale. Ad oggi, sono state identificate centinaia di varianti di COVID-19 in tutto il mondo. Ogni cambiamento è monitorato costantemente, in modo da poter intervenire tempestivamente per prevenirne la diffusione, poiché le mutazioni nella proteina spike del virus consentono loro di diffondersi più facilmente e causare malattie più gravi.

La maggior parte delle mutazioni sono sostituzioni di singoli amminoacidi nel dominio RBD [9].

Di seguito vengono riportate tutte le varianti definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) preoccupanti - "*variants of concern*" (VOC) - per la loro associazione con

una maggiore trasmissibilità, con una descrizione della capacità neutralizzante degli anticorpi monoclonali sulla base dei citati studi modellistici e di altri studi [8, 10]:

- Variante alfa (variante VOC 202012/01, nota anche come B.1.1.7) identificata per la prima volta nel Regno Unito. La mutazione N501Y sul dominio RBD porta a una maggiore trasmissibilità e gravità dei sintomi. Tuttavia, l'effetto neutralizzante degli anticorpi terapeutici viene mantenuto.
- Variante gamma (Variante P.1) originaria del Brasile. Ha tre mutazioni sul dominio RBD (K417T, E484K e N501Y). Studi di modellizzazione molecolare riportano che la capacità neutralizzante di casirivimab è moderatamente influenzata da K417N ed E484K, mentre per imdevimab l'impatto della mutazione è meno significativo. Regdanvimab può ancora mantenere la sua capacità neutralizzante. La resistenza al bamlanivimab sarebbe dovuta alla sostituzione dell'E484K. La combinazione di bamlanivimab ed etesevimab è meno efficace contro questa variante, poiché quest'ultimo nAb ha un'attività altamente ridotta a causa della sostituzione K417N [1].
- Variante Beta (Variante 501Y.V2, nota anche come B.1.351) identificata in Sud Africa. La variante Beta differisce dalla variante Gamma solo in una mutazione sul dominio RBD, ovvero K417N. Le considerazioni sull'efficacia del legame anticorpale sono simili a quelle descritte per Gamma. Le capacità neutralizzanti di bamlanivimab e casirivimab sono completamente o marcatamente abolite, mentre imdevimab rimane attivo [11].
- Variante Delta (variante VUI-21APR-01, nota anche come B.1.617) rilevata per la prima volta in India. Questa variante ha due mutazioni sul dominio RBD (L452R e T478K). Studi di modellistica molecolare riportano che L452R ha un impatto significativo sulla neutralizzazione per regdanvimab e bamlanivimab e un lieve impatto sugli altri; la mutazione T478K ha un impatto positivo su quasi tutti gli anticorpi conosciuti, ma rafforza fortemente il legame della proteina S e ACE2.
- Variante Omicron (Variante B.1.1.529) rilevata per la prima volta in Sud Africa il 24 novembre 2021. Attualmente predominante in Italia ed Europa.

Altre varianti studiate sono:

- La variante Epsilon (B.1.427/429), rilevata per la prima volta in California, negli Stati Uniti. La mutazione L452R ha un impatto negativo sulla neutralizzazione del regdanvimab, ma un impatto minimo sulla neutralizzazione da parte delle due combinazioni di anticorpi. L452R riduce la capacità di bamlanivimab, che può essere mostrata dalla previsione e dal report dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC). È interessante notare che dato il lieve impatto sull'efficacia della combinazione di anticorpi bamlanivimab ed etesevimab indica che etesevimab domina il processo di legame.
- La variante Iota (B.1.526) è stata studiata considerando solo E484K e si è rapidamente diffusa a New York, Stati Uniti. Riduce la neutralizzazione di casirivimab e bamlanivimab. Sulla base delle nostre previsioni, l'impatto su casirivimab può essere ridotto se nel trattamento viene utilizzato anche imdevimab.
- La variante Kappa (B.1.617.1), rilevata per la prima volta in India, presenta due mutazioni nel dominio RBD (L452R e E484Q). Ha la mutazione L452R condivisa con le varianti Delta ed Epsilon. La mutazione E484Q è diversa dalle altre e, secondo la previsione del BFE, ha un impatto negativo sugli anticorpi casirivimab e bamlanivimab. Simile a E484K, la combinazione di anticorpi Regeneron (Ronapreve: casirivimab e imdevimab) può ridurre l'impatto negativo della variante Kappa su casirivimab.
- La variante B.1.1.222 (B.1.1.222) coinvolge la mutazione T478K nel dominio RBD e presenta una variazione positiva del BFE maggiore sul dominio di legame ACE2 e di legame del recettore (RBD). Tuttavia, ha effetti minori sugli anticorpi esistenti.

Precedenti studi in vitro hanno dimostrato che i mAb possono indurre la produzione di varianti SARS-CoV-2 con la mutazione E484K e/o Q493R/K [12-14].

Bamlanivimab/etesevimab

Bamlanivimab è stato sviluppato da anticorpi contro SARS-CoV-2 *wild type* [15]. L'etesevimab è isolato dalle cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti convalescenti in fase iniziale di COVID-19 e ottimizzato sulla base di una versione iniziale del virus SARS-CoV-2 [8].

Bamlanivimab lega un epitopo sul dominio di legame del recettore (RBD), coprendo 7 delle circa 25 catene laterali osservate per formare un contatto con ACE2. Etesevimab lega la conformazione up/active di RBD. Bamlanivimab ed etesevimab si legano ad epitopi distinti, ma sovrapposti nell'RBD della proteina spike di SARS-CoV-2 [16].

Gli studi di fase 2 e di fase 2/3 denominati "Blocco dell'attaccamento virale e dell'ingresso cellulare con anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2" (BLAZE-1), sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di bamlanivimab in pazienti con diagnosi ambulatoriale di COVID-19 lieve o moderato. Da questi studi, l'uso del solo bamlanivimab si è rivelato sicuro nel trattamento del COVID-19, ma non ha dimostrato un chiaro beneficio. Sembra che ci siano poche o nessuna evidenza che il bamlanivimab da solo sia necessario per i benefici osservati in associazione con etesevimab e che i benefici dell'associazione possano essere dovuti esclusivamente a etesevimab. Quest'ultimo da solo dovrebbe essere testato in uno studio clinico di fase 3 nei soggetti, con e senza fattori di rischio, affetti da COVID-19 [2]. Tuttavia, non ci sono studi clinici registrati per determinare gli effetti di etesevimab da solo nella fase 2 o 3.

Sulla base dei risultati dello studio di fase 2 BLAZE-1, la FDA ha rilasciato un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per bamlanivimab nel novembre 2020 per il trattamento di individui con SARS-CoV-2 a rischio di progressione della malattia grave e/o ricovero [17].

Sfortunatamente, alcune delle mutazioni presenti nelle varianti emergenti riducono il legame e la neutralizzazione da parte di alcuni anticorpi chiave nello sviluppo clinico, inclusi bamlanivimab ed etesevimab [18]. Le varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1) di SARS-CoV-2 hanno mutazioni in K417N, E484K e N501Y, che aumentano il legame della proteina spike al recettore ACE2 rendendole più infettive di SARS-CoV-2 originale. Pertanto, queste varianti sono resistenti al bamlanivimab e all'etesevimab. Poiché queste varianti rappresentavano oltre l'11% dei casi di COVID-19 negli Stati Uniti, l'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) negli Stati Uniti è stata revocata nel giugno 2021, a favore di due terapie alternative con anticorpi monoclonali con EUA: combinazione di casirivimab e imdevimab (REGEN-COV) e sotrovimab [19].

Bamlanivimab ha anche dimostrato di non essere efficace contro la variante Delta (B.1617.2). Etesevimab perde parte della sua efficacia contro la variante Alfa rispetto all'originale SARS-CoV-2, ma rimane efficace contro la variante Delta [20].

In uno studio condotto per valutare l'efficacia clinica di bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei confronti di Alfa (noto anche come B.1.1.7, 20I/501Y.V1, VOC 202012/01) e Gamma (P.1, 20J/501Y.V3, VOC-202101/02) in pazienti ambulatoriali con COVID-19 ad alto rischio di progressione della malattia, è stato riscontrato che nei pazienti con la variante Gamma, l'associazione casirivimab/imdevimab dovrebbe essere preferita perché è associata ad un ridotto rischio di progressione della malattia.

Il principale risultato dello studio è stato che i pazienti infetti dalla variante Gamma e trattati con bamlanivimab/etesevimab avevano un rischio maggiore di ricovero o morte, rispetto a quelli che avevano ricevuto casirivimab/imdevimab [21].

In letteratura esistono diversi studi (in vivo, in vitro e in silico) che hanno analizzato la resistenza al trattamento con bamlanivimab ed etesevimab. E484, F490, Q493 e S494 sono i 4 residui di amminoacidi all'interno del motivo di legame del recettore della proteina spike che sono noti per essere critici per il legame di bamlanivimab [15]. Per quanto riguarda la variante Alfa, uno studio in vivo ha riportato che il trattamento può portare allo sviluppo di una mutazione di fuga nella proteina spike SARS-CoV-2 (Q493R), che non risponde a bamlanivimab. Il caso clinico in questione è riportato di seguito.

"A un uomo di 73 anni è stato diagnosticato un colangiocarcinoma nel febbraio 2021. In attesa della chemioterapia, si è sviluppata la sepsi ed è stato ricoverato in ospedale a Varese (Italia) il 12 aprile e gli sono stati somministrati steroidi e farmaci antimicrobici. Al momento del ricovero, il test della reazione a catena della polimerasi (PCR) a trascrizione inversa (RT-PCR) per SARS-CoV-2 in un campione di tampone nasale/oro-faringeo (NPS) ha mostrato un risultato negativo, ma lo stesso test ha mostrato un risultato positivo il 24 aprile. Dopo essersi ripreso dalla sepsi, il 25 aprile il paziente è stato trasferito all'unità di malattia del coronavirus dell'ospedale. Ha incontrato una delle categorie di pazienti fragili per l'uso di emergenza degli anticorpi monoclonali

approvati dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Il paziente era anche sieronegativo per S1/S2 IgG contro la proteina spike. Il 26 aprile, il paziente ha ricevuto una singola infusione endovenosa di bamlanivimab (700 mg) ed etesevimab (400 mg) in ospedale. La RT-PCR eseguita su un campione NPS raccolto prima dell'infusione è risultata positiva per SARS-CoV-2 e ha mostrato una soglia del ciclo (Ct) di 12. L'analisi di follow-up dei campioni NPS ha mostrato risultati positivi il 28 aprile (Ct 15) e 3 maggio (Ct 24). Il 30 aprile, la tomografia computerizzata del torace ha mostrato una progressione verso la polmonite interstiziale e al paziente è stata somministrata una ventilazione non invasiva. Non è stata eseguita alcuna infusione aggiuntiva di bamlanivimab/etesevimab e il paziente è deceduto il 14 maggio.”

Secondo le linee guida nazionali, i campioni positivi per SARS-CoV-2 erano sequenziati. Una SARS-CoV-2 RT-PCR è stata eseguita su campioni NPS utilizzando la piattaforma Alinity e misurato S1/S2 IgG utilizzando un immunodosaggio chemiluminescente. Per sequenziare il gene spike è stato utilizzato il metodo Sanger, le sequenze analizzate utilizzando NextStrain, e le sequenze depositate in GenBank. Sequenziamento del gene spike del campione NPS ottenuto il 24 aprile clade B.1.1.7 (Alpha; NextStrain clade 20I/501Y.V1; GenBank accession no. MZ157261), che all'epoca era il 94% prevalente in Italia. Tuttavia, il campione del 3 maggio ha mostrato un picco secondario A1478G nel gene della proteina spike, corrispondente alla mutazione spike Q493R, che è diventata predominante l'8 maggio (Ct 18; login GenBank # MZ157275) [15]. Poiché Q493 è anche cruciale per etesevimab per legarsi alla proteina spike, la mutazione è anche resistente a etesevimab. Le mutazioni Q493 aumentano l'affinità di legame con l'enzima ACE2. Per questo motivo, le mutazioni Q493R/K causano resistenza a bamlanivimab ed etesevimab. Questo residuo provoca anche resistenza crociata ad altri anticorpi monoclonali che non si sovrappongono al sito di legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (chiamato classe 3) [15].

Nello studio BLAZE-1, mutazioni di fuga per SARS-CoV-2 sono state riportate in circa il 6% dei pazienti trattati con placebo, mentre tra i pazienti che hanno ricevuto la dose più alta di bamlanivimab questo valore ha raggiunto circa il 10%. Il rilevamento di virus resistenti nei pazienti nel braccio placebo suggerisce che stavano circolando naturalmente. In secondo luogo, un ulteriore 4% circa dei pazienti che hanno ricevuto nAb ha sviluppato resistenza durante il trattamento [1].

Le varianti Beta e Gamma condividono le stesse mutazioni E484K e N501Y, ma sono diverse in K417N/T. Etesevimab risponde con grandi cambiamenti negativi sulle mutazioni K417N/T ed E484K, bamlanivimab ha un cambiamento negativo significativo su E484K. Le previsioni per le varianti Beta e Gamma in questo studio sono in accordo con i dati sperimentali [8].

Gli studi condotti attraverso processi di deep learning, evidenziano come le mutazioni sulla proteina S indeboliscano il legame di bamlanivimab con la proteina S e lo rendono meno competitivo con ACE2, poiché la maggior parte delle mutazioni rafforza la proteina S e il legame di ACE2. La variante Beta (E484K) e la variante Epsilon (L452R) hanno un forte effetto di fuga degli anticorpi [8].

Casirivimab/Imdevimab

L'EMA (*European Medicine Agency*) ha approvato REGEN-COV per il trattamento del COVID-19 in soggetti che non necessitano di ossigeno supplementare, ma che sono ad alto rischio di progressione al COVID-19 grave [22]. Successivamente, REGEN-COV è stato rilasciato anche all'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) dalla FDA per l'uso in emergenza come profilassi post-esposizione per COVID-19 in soggetti adulti e pediatrici ad alto rischio di COVID-19 grave, compreso il ricovero o la morte [23]. Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali umani ricombinanti, non modificati nelle regioni Fc. Si legano a epitopi distinti nel dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike del virus SARS-CoV-2. Imdevimab lega la proteina spike nel dominio RBD dal lato anteriore o inferiore sinistro, mentre casirivimab si sovrappone al sito di legame ACE2. L'interazione tra RBD e il suo recettore umano ACE2 viene impedita e di conseguenza blocca l'ingresso del virus nelle cellule [16]. In uno studio in vitro, il cocktail casirivimab/imdevimab ha neutralizzato con successo varianti della proteina spike SARS-CoV-2 contenenti mutazioni identificate da dati di

sequenza pubblicamente disponibili, nonché mutanti di fuga generati sotto pressione di selezione da casirivimab o imdevimab da soli. In particolare, il cocktail casirivimab/imdevimab non ha selezionato mutanti di resistenza in questo studio [12]. Sebbene mutazioni diverse possano in modo simile causare la fuga immunitaria dal cocktail REGEN-COV, i modelli di criceti e gli studi clinici non hanno mostrato un aumento dell'emergere di varianti [24].

Nello studio ambulatoriale del cocktail casirivimab/imdevimab (NCT04425629), la mutazione G446V è stata rilevata in tre dei 66 pazienti (4,5%) con dati di sequenziamento disponibili, inclusi due pazienti al basale, suggerendo che G446V è un mutante di resistenza circolante che potrebbe insorgere a causa della pressione di selezione degli anticorpi dell'ospite. La mutazione G446V ha mostrato una riduzione di 135 volte della suscettibilità all'imdevimab rispetto al virus wild type, ma ha mantenuto la suscettibilità al cocktail casirivimab/imdevimab. Attualmente, non ci sono dati sufficienti per sapere se alcuni nAb o cocktail di nAb avranno più o meno propensione alla selezione della resistenza rispetto ad altri [25].

Le sostituzioni E484K e K417N nei ceppi B.1.351 (variante Beta) sono anche responsabili della ridotta inibizione da parte di casirivimab, ma poiché l'altro nAb nel cocktail (imdevimab) rimane inalterato da queste mutazioni, la neutralizzazione complessiva raggiunta dal cocktail è stata ridotta di sole 5-20 volte, a seconda che sia stato utilizzato il virus variante effettivo o uno pseudovirus [11].

In particolare, uno studio in silico ha mostrato che le mutazioni K417T, N439K, G446V, E484K e F486L portano a grandi cambiamenti negativi nel BFE. I dati indicano che questa combinazione di anticorpi previene potenzialmente nuove varianti di SARS-CoV-2, in particolare per le varianti con mutazioni L452R, S477N e K501Y. In generale, parti delle mutazioni sulla proteina spike indeboliscono il legame casirivimab/imdevimab e rendono gli anticorpi meno competitivi per ACE2 [8].

Sotrovimab

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale IgG1 (mAb) che si lega ad un epitopo altamente conservato della proteina spike nel sito di legame del recettore SARS-CoV-2 [26]. È stato dimostrato che è efficace contro le varianti Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon e Iota. I dati preclinici suggeriscono che potrebbe sia bloccare l'ingresso virale nelle cellule sane, che eliminare le cellule infette legandosi ad un epitopo su SARS-CoV-2 [27]. Sotrovimab è usato sempre di più in tutto il mondo perché è uno dei pochi anticorpi monoclonali in grado di neutralizzare la variante Omicron. Sebbene le prove dell'efficacia di sotrovimab nella prevenzione del COVID-19 grave abbiano portato alla sua approvazione per l'uso di emergenza negli Stati Uniti, a Singapore, in Europa e in Canada, l'Australia è stato uno dei primi paesi a rilasciare l'approvazione normativa formale.

Tuttavia, l'uso di anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2, per colpire un singolo epitopo virale, richiede cautela a causa del rischio di rapido sviluppo di mutazioni che conferiscono resistenza dopo l'esposizione a questi anticorpi. Recentemente, ricercatori australiani hanno descritto mutazioni di resistenza a sotrovimab. Uno studio ha esaminato i primi 100 pazienti che hanno ricevuto sotrovimab presso strutture sanitarie nel distretto sanitario locale di Western Sydney nel New South Wales (Australia) durante l'epidemia di variante B.1.617.2 (Delta) tra agosto e novembre 2021. Otto pazienti (pazienti da R001 a R008) sono stati identificati con RT-PCR che erano persistentemente positivi a SARS-CoV-2 e per i quali erano disponibili campioni del tratto respiratorio ottenuti prima e dopo l'uso di sotrovimab. L'analisi genomica ha mostrato che 4 di questi 8 pazienti (pazienti da R001 a R004) hanno acquisito mutazioni sul dominio di legame del recettore precedentemente definite (E340K) entro 6-13 giorni dopo aver ricevuto sotrovimab. Una revisione retrospettiva di 11.841 genomi SARS-CoV-2 nella *Global Initiative on Sharing All Influenza Data database* (un sito per la compilazione di dati di sequenza sui virus) e riportata nel New South Wales (Australia) ha identificato 4 pazienti aggiuntivi con mutazioni nella proteina spike. In 1 paziente, il genoma SARS-CoV-2 è stato rilevato 5 giorni dopo il trattamento con sotrovimab e in un altro è stato rilevato 11 giorni dopo il trattamento. Questi dati mostrano la persistenza di SARS-CoV-2 vitale nei pazienti dopo le infusioni di sotrovimab e il rapido sviluppo di mutazioni sul gene spike associate ad un alto livello di resistenza di sotro-

vimab in vitro. Questi risultati sottolineano l'importanza della gestione degli anticorpi monoclonali, in particolare perché il sotrovimab è uno dei pochi anticorpi monoclonali con attività mantenuta contro la variante B.1.1.529 (Omicron) [26].

Regdanvimab

Regdanvimab è stato approvato all'inizio di febbraio 2021 da Celltrion. Ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionale dall'Agenzia sudcoreana per la sicurezza dei farmaci. Questa approvazione si basava sulla prima parte di uno studio globale di fase 2/3 che mostra che i tassi di progressione a COVID-19 grave sono stati ridotti del 54% per i pazienti con sintomi da lievi a moderati e del 68% per i pazienti di età pari o superiore a 50 anni [28].

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che si lega al dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike con conseguente blocco dell'ingresso cellulare e dell'infezione da SARS-CoV-2. L'anticorpo condivide un dominio di legame simile con ACE2 ed è un potente candidato per la neutralizzazione diretta di SARS-CoV-2.

Regdanvimab ha mostrato una riduzione della potenza di neutralizzazione contro la variante B.1.427/B.1.429 (Epsilon), con la mutazione L452R [29]. Invece, è in grado di neutralizzare la variante Alfa SARS-CoV-2 (B.1.17) [8].

Anticorpi monoclonali disponibili in Italia

In Italia sono attualmente disponibili cinque diversi trattamenti a base di anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2: sotrovimab, regdanvimab, casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab (reso disponibile in Italia ai sensi dell'articolo 5 comma 2 del D.Lgs. 219/2006 "in caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza" - decreti ministeriali 6 febbraio 2021, 12 luglio 2021 e 26 gennaio 2022) e tixagevimab/cilgavimab. Tuttavia, quest'ultimo non è stato incluso nel progetto di studio, poiché la sua autorizzazione all'uso e all'immissione in commercio sono state recenti. Con il Decreto del Ministero della salute del 20/01/2022 è stata autorizzata la temporanea distribuzione (GU n.22 del 28-01-2022) e con Determina n. DG/344/2022 AIFA ha autorizzato l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale per il trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di una forma grave di COVID-19 (GU n.179 del 2-8-2022).

La popolazione candidata alla terapia con bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab o sotrovimab è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 kg), positivi per SARS-CoV-2, non ricoverati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi da lievi a moderati e ad alto rischio di COVID-19 grave. I possibili fattori di rischio includono quanto segue:

- età >65 anni;
- indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 , o percentile >95% per età e sesso;
- insufficienza renale cronica, inclusa la dialisi peritoneale o l'emodialisi; diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9,0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche; immunodeficienza primaria o secondaria;
- malattie cardio-cerebrovascolari (inclusa ipertensione con danno d'organo concomitante)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (es. persone con asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per motivi diversi da SARS-CoV-2);
- malattia epatica cronica;
- emoglobinopatie;
- malattie del neurosviluppo e neurodegenerative.

Condizione necessaria per la cura è che il COVID-19 sia di recente insorgenza (comunque non superiore a 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo nei soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia negativa per SARS-CoV2 e tampone molecolare positivo prolungato. Per tutti e quattro i trattamenti è necessaria una singola somministrazione ai seguenti dosaggi [30]:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1400 mg) EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) EV; la combinazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, se la somministrazione endovenosa non è fattibile e comporta un ritardo nel trattamento.
- regdanvimab (960 mg), singola infusione EV di 40 mg/kg.
- sotrovimab (500 mg) IV.

La somministrazione deve essere monitorata fino a un'ora dopo la fine dell'infusione da un operatore sanitario adeguatamente formato in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi. Per la prescrizione e il monitoraggio dei risultati dopo 30 giorni è necessario compilare un registro web AIFA.

Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzata dall'EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura d'urgenza, il paziente deve firmare anche il consenso informato. L'efficacia degli anticorpi monoclonali può essere ridotta nei pazienti con anticorpi contro SARS-CoV-2 o per alcune varianti virali; di ciò si deve tener conto nella scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale.

Sulla base dei dati disponibili al momento dello studio, per tre dei trattamenti a base di anticorpi monoclonali disponibili in Italia, si riporta di seguito l'efficacia contro le *variants of concern* (VOC) di SARS-CoV-2, definite come varianti preoccupanti per la sanità pubblica, in relazione ad un cambiamento in termini di aumentata trasmissibilità e/o virulenza (**Tabella 1**).

Tabella 1 Efficacia *in vitro* rispetto alle VOC circolanti degli anticorpi monoclonali disponibili in Italia, secondo IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) [31].

EFFICACIA IN VITRO RISPETTO ALLE VOC CIRCOLANTI DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI DISPONIBILI IN ITALIA			
VARIANTI (WHO label/ Pangolineage)	Bamlanivimab + etesevimab	Casirivimab+ imdevimab (Ronapreve)	Sotrovimab (Xevudy)
Omicron B.1.1.529	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante assente	Attività neutralizzante conservata
Delta B.1.617.2	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Range P.1	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Beta B.1.351	Attività neutralizzante marcatamente ridotta	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata
Alpha B.1.1.7	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata	Attività neutralizzante conservata

Obiettivi

Dopo aver esaminato il caso clinico (**Box 1**), si è voluto approfondire la frequenza di segnalazione del *Preferred Term* (PT) "riduzione della saturazione di ossigeno" per bamlanivimab/etesevimab, allargando quindi l'indagine all'analisi dei PT maggiormente segnalati nei tre diversi database per tutti i farmaci mAb antivirali in uso clinico, al fine di meglio comprendere il profilo di sicurezza dei farmaci in questione.

Box 1 Riduzione della saturazione di ossigeno dopo somministrazione di bamlanivimab/etesevimab.

"Un uomo di 48 anni, non vaccinato e il cui unico fattore di rischio clinico era l'obesità (peso 110 kg, altezza 1,79 m, BMI 34,3 kg/m², obesità classe 1), è risultato positivo al tampone molecolare per SARS-CoV-2 il secondo giorno dall'inizio dei sintomi. Questi ultimi comprendevano per il primo giorno affaticamento, rinorrea e tosse produttiva; per il secondo giorno dolori articolari e nausea. Il terzo giorno era presente febbre (T max 37,5°C) e il paziente ha iniziato la terapia con ibuprofene 800 mg x 2v/die e sciroppo a base di destrometorfano e guaifenesina, ottenendo un miglioramento della sintomatologia dal giorno successivo.

Il quarto giorno il paziente è stato assistito dal servizio Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), con contatto telefonico, presentando lieve tosse e congestione nasale e diarrea. I parametri misurati in quell'occasione erano normali (FC 96 bpm, saturazione di O₂ nell'aria ambiente 98% e TC 36,3°C).

Il quinto giorno dall'inizio dei sintomi il paziente è stato visitato. I parametri erano nuovamente nella norma (PA 130/80 mmHg, HR 75 bpm, FR 16 a.rm, TC 37°C, SpO₂ aria ambiente 98%, SpO₂ dopo walking test (6 mwt) 97%), cute normocromica, buone condizioni nutrizionali e idratazione, diuresi valida, alvo regolare, sistema

cardiovascolare e sistema nervoso (SN) esenti da patologie acute. Persistevano congestione nasale e tosse scarsamente produttiva. L'esame obiettivo cardiaco, addominale e toracico non aveva mostrato riscontri patologici. In particolare, all'esame toracico presentava murmure vescicolare normo trasmesso e assenza di rumori patologici. Alla percussione suono polmonare chiaro.

È stata aggiunta alla terapia azitromicina 500 mg (1 cp/die per 3 giorni) ed il paziente è stato candidato per la terapia con anticorpi monoclonali. Il trattamento bamlanivimab/etesevimab è stato somministrato nella mattina della settima giornata.

Circa 15-18 ore dopo la somministrazione dell'anticorpo monoclonale il paziente ha manifestato un episodio febbrile con una TC a 40°C.

L'ottavo giorno è stata effettuata una visita di controllo, che ha rivelato un improvviso e repentino peggioramento delle condizioni di salute. In particolare, la saturazione di ossigeno oscillava tra il 78 e l'82%, nello standard i restanti parametri FR 18 a.rm, TC 36,8°C, HR 100 bpm, PA 120/80 mmHg. La tosse era più frequente rispetto alla visita precedente ed era insorta una lieve nausea, mentre la congestione nasale si era attenuata. L'esame obiettivo toracico evidenziava un murmure vescicolare più aspro. Il paziente è stato quindi ricoverato nel reparto di Pneumologia con successiva diagnosi di "polmonite da SARS-CoV-2" ed è risultato negativo al test SARS-CoV-2 in ventisettesima giornata.

Il tampone è stato sequenziato ed è stata identificata la variante Delta (B.1.617.2.121)."

Metodi

In collaborazione con il servizio USCA dell'ASL Lecce sono state monitorate le terapie con anticorpi monoclonali attivi contro SARS-COV-2, nel periodo dicembre 2021 - gennaio 2022. In totale, in tale periodo sono state effettuate 177 terapie con anticorpi monoclonali. I medici afferenti al servizio USCA hanno monitorato lo stato clinico dei pazienti, provvedendo alla segnalazione delle ADR.

Tra le segnalazioni effettuate, un caso clinico è stato oggetto di interesse e di stimolo per l'analisi sui database Vigibase, EudraVigilance e FAERS, per evidenziare le SOC e i PT riportati più frequentemente per gli anticorpi monoclonali in uso (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab). Attraverso questi database, i dati sono stati estrapolati e confrontati tra loro. Successivamente, sono stati ricercati e analizzati gli studi presenti in letteratura riguardanti la resistenza ai trattamenti e lo sviluppo di varianti.

A dicembre 2021 sono stati somministrati 93 anticorpi, di cui 77 trattamenti con bamlanivimab/etesevimab, 15 con casirivimab/imdevimab e 1 con sotrovimab, mentre a gennaio 2022 84 anticorpi, di cui 43 con bamlanivimab/etesevimab, 11 con casirivimab/imdevimab e 30 con sotrovimab. Non sono state effettuate somministrazioni con regdanvimab.

Per l'analisi e l'estrapolazione dei dati sono stati utilizzati:

- Vigibase: database dell'OMS, coordinato dal Centro di monitoraggio di Uppsala; è un sistema contenente gli ICSR presentati dagli Stati membri partecipanti registrati nel programma internazionale di monitoraggio dei farmaci dell'OMS.
- EudraVigilance: database europeo, coordinato dall'EMA; è un sistema di elaborazione e gestione dati per la segnalazione e la valutazione di sospette reazioni avverse a medicinali che sono stati autorizzati o studiati in sperimentazioni cliniche nello Spazio Economico Europeo (SEE).
- FAERS: database americano, coordinato dalla FDA; è un sistema di sorveglianza post-marketing per tutti i farmaci e i biologici terapeutici approvati.

I database consentono di acquisire informazioni sulle frequenze di segnalazione delle reazioni avverse ai farmaci in modo open (modalità *Dashboard*).

Sia in Vigibase che in EudraVigilance e FAERS, vengono riportati il numero totale di ICSR, la divisione per SOC (*System Organ Class*) e PT. EudraVigilance e FAERS mostrano dati più dettagliati rispetto a Vigibase. FAERS permette anche una ricerca dei report a partire dalla reazione avversa al farmaco (ADR).

In ogni database è stata eseguita una ricerca degli ICSR degli anticorpi monoclonali. Sono stati scaricati il numero totale di ICSR, le frequenze di segnalazione per SOC e per il PT "riduzione della saturazione di ossigeno" (versione inglese).

Le frequenze di segnalazione sono state aggiornate al 06/03/2022 per Vigibase, 05/03/2022 per EudraVigilance, 25/02/2022 per FAERS.

In Vigibase, EudraVigilance e FAERS, gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab hanno riportato un numero di ICSR più elevato nel 2021. Sotrovimab ha riportato un numero di ICSR più elevato nel 2022. Questi dati sono stati influenzati dai tempi differenti di autorizzazione all'uso dei trattamenti (bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab hanno ricevuto un'autorizzazione antecedente rispetto a sotrovimab) e il loro utilizzo è stato condizionato dalla diffusione di varianti, in funzione delle quali è stato somministrato maggiormente un anticorpo monoclonale rispetto ad un altro (**Tabella 1**). Bamlanivimab/etesevimab non è stato segnalato in EudraVigilance perché EMA ha concluso la revisione continua (iniziata l'11 marzo 2021) dopo che la società ha informato l'Agenzia che si sarebbe ritirata dal processo (ritiro della società il 29 ottobre 2021).

Inoltre, è stato calcolato il *Reporting Odds Ratio* (ROR) per il PT "riduzione della saturazione di ossigeno" per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab utilizzando i dati dal FAERS. Per calcolare il ROR sono state estrapolate le frequenze del PT "riduzione della saturazione di ossigeno" e le altre ADR per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab e per gli altri farmaci. Il ROR delle segnalazioni è stato calcolato utilizzando una tabella 2x2.

Risultati

Analizzando i dati sui trattamenti degli anticorpi monoclonali presso l'ASL Lecce, è stato riscontrato che a dicembre 2021, la somministrazione di bamlanivimab/etesevimab era circa l'83%, rispetto agli altri due anticorpi monoclonali (casirivimab/imdevimab circa il 16%; sotrovimab circa l'1%).

A gennaio 2022 la percentuale di soggetti trattati con bamlanivimab/etesevimab era ridotta (circa il 51%), mentre aumentava quella di sotrovimab (circa 36%); la combinazione casirivimab/imdevimab era più o meno costante (~13%). I dati erano in accordo con le nuove evidenze emerse in merito alla circolazione delle varianti in Italia e all'efficacia del trattamento con bamlanivimab/etesevimab.

I medici dell'USCA, preposti alla valutazione clinica domiciliare dei pazienti COVID-19, hanno segnalato i pazienti con le caratteristiche necessarie alla somministrazione di anticorpi monoclonali e ne hanno monitorato la risposta clinica, potendo così segnalare anche le reazioni avverse a questi farmaci.

Nella rete italiana, gli ICSR (*Individual Case Safety Report*) riportati per bamlanivimab/etesevimab sono stati 67, con una frequenza del 3,6% del PT "riduzione della saturazione di ossigeno". Partendo dal caso clinico (**Box 1**), il numero totale di ICSR, la frequenza di segnalazione delle SOC e dei PT sono stati analizzati e confrontati nei tre diversi database. Successivamente sono stati elaborati i dati relativi alla sicurezza dei quattro anticorpi monoclonali disponibili nel periodo oggetto di studio (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab).

Da questi è emerso che i PT riportati con maggiore frequenza erano per bamlanivimab/etesevimab: "dispnea" in Vigibase, "reazione correlata all'infusione" in FAERS; per casirivimab/imdevimab: "reazione correlata all'infusione" in Vigibase e FAERS, "piressia" in EudraVigilance; per sotrovimab: "piressia" in Vigibase ed EudraVigilance, "reazione correlata all'infusione" in FAERS; per regdanvimab: "piressia" in Vigibase ed EudraVigilance. Il PT inerente la "riduzione della saturazione di ossigeno" ha avuto una frequenza di segnalazione quasi doppia in Vigibase rispetto a FAERS per bamlanivimab/etesevimab; casirivimab/imdevimab ha presentato tassi di segnalazione simili nei tre database; sotrovimab aveva tassi di segnalazione variabili nei tre database; regdanvimab ha avuto tassi di segnalazione più elevati in EudraVigilance rispetto a Vigibase. Tuttavia, il numero di ICSR nei due database era basso.

È stato calcolato il ROR, per effettuare un'analisi preliminare del segnale (**Tabella 2**). I dati sono stati estrapolati da FAERS e il ROR è stato riportato per gli anticorpi presenti nel database (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab). Pertanto, non si è potuto calcolare il ROR per regdanvimab, in quanto non presente nel database FAERS.

Tabella 2 Calcolo del ROR per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno”.

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Bamlanivimab/etesevimab	45	758	803
Altri farmaci	39032	23627710	23666742
a+c	39077	23628468	23667545

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Casirivimab/imdevimab	36	4034	4070
Altri farmaci	39041	23624434	23663475
a+c	39077	23628468	23667545

	Riduzione della saturazione di ossigeno (a)	Altre ADR (b)	a+b
Sotrovimab	46	909	955
Altri farmaci	39031	23627559	23666590
a+c	39077	23628468	23667545

Il ROR è stato calcolato moltiplicando (a*d) / (c*b). I risultati ottenuti sono stati:

- bamlanivimab/etesevimab=35,937
- casirivimab/imdevimab=5,400
- sotrovimab=30,634

Analisi del profilo di sicurezza di bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab, e regdanvimab, attraverso il confronto con tre database di farmacovigilanza (Vigibase, EudraVigilance e FAERS)

Vigibase (dati aggiornati al 06/03/2022)

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

Analizzando il database Vigibase, per l'associazione bamlanivimab/etesevimab erano presenti 289 ICSR, di cui 279 nel 2021 (97%) e 10 nel 2022 (3%). Di questi, il 56% riguardava soggetti di sesso femminile, il 42% soggetti di sesso maschile. Il 2% non era disponibile come dato (**Tabella 3**).

Tabella 3 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	162	56
Maschi	122	42
Sconosciuto	5	2

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-64 anni (38%), seguita da 18-44 (24%), 65-74 (18%) e ≥75 anni (15%). L'1% non era disponibile come dato (**Tabella 4**).

Tabella 4 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per età in Vigibase.

Fascia di età	N	%
0 - 27 giorni	3	1
2 - 11 anni	1	0
12 - 17 anni	5	2
18 - 44 anni	69	24
45 - 64 anni	110	38
65 - 74 anni	53	18
≥ 75 anni	44	15
Sconosciuto	4	1

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 140 (48,44%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 104 (35,98%) e successivamente, in misura minore, da “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 70 (24,22%), “disturbi gastrointestinali” 63 (21,79%), “esami diagnostici” 59 (20,41%), “disturbi del sistema nervoso” 55 (19%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 49 (16,95%), “disturbi vascolari” 43 (14,87%) (Tabella 5).

Tabella 5 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	140
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	104
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	70
Disturbi gastrointestinali	63
Esami diagnostici	59
Disturbi del sistema nervoso	55
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	49
Disturbi vascolari	43
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	30
Infezioni e infestazioni	23
Disturbi cardiaci	23
Disturbi psichiatrici	16
Disturbi del sistema immunitario	14
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	13
Disturbi oculari	8
Disturbi renali e urinari	5
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	5
Procedure chirurgiche e mediche	4
Disturbi del sistema emolinfopoietico	4
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	2
Circostanze sociali	1
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Problemi con il prodotto	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
	SOC tot. = 731

I PT più segnalati sono stati: “dispnea” 22,14% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “reazione correlata all’infusione” 21,80% (SOC “lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “piressia” 11,42% (SOC “disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”), “nausea” 10% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,69% (SOC “esami diagnostici”), “tosse” 7,96% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “vampate” 7,61% (SOC “disturbi vascolari”), “fastidio toracico” 7,26% (SOC “disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione”).

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB (RONAPREVE)

Per l’anticorpo monoclonale casirivimab/imdevimab erano presenti 2839 ICSR, di cui 2703 nel 2021 (95%) e 136 nel 2022 (5%). Di questi, il 43% riguardava soggetti di sesso femminile, il 40% soggetti di sesso maschile. Il 16% non era disponibile come dato (Tabella 6).

Tabella 6 Distribuzione di ICSR di casirivimab/ imdevimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	1233	43
Maschi	1143	40
Sconosciuto	463	16

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-64 (29%), seguita da 14-44 (21%), 65-74 (16%) e ≥ 75 anni (15%). Il 17% non era disponibile come dato (**Tabella 7**).

Tabella 7 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
0 - 27 giorni	3	0
28 giorni - 23 mesi	4	0
2 - 11 anni	3	0
12 - 17 anni	46	2
18 - 44 anni	604	21
45 - 64 anni	821	29
65 - 74 anni	441	16
≥ 75 anni	425	15
Sconosciuto	492	17

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” 1147 (40,40%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 914 (32,19%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 811 (28,56%), seguite da “disturbi del sistema nervoso” 732 (25,78%), “esami diagnostici” 661 (23,28%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 552 (19,44%), “disturbi gastrointestinali” 548 (19,30%), “disturbi vascolari” 388 (13,66%) (**Tabella 8**).

Tabella 8 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	1147
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	914
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	811
Disturbi del sistema nervoso	732
Esami diagnostici	661
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	552
Disturbi gastrointestinali	548
Disturbi vascolari	388
Disturbi cardiaci	252
Infezioni e infestazioni	244
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	217
Disturbi psichiatrici	170
Disturbi del sistema immunitario	163
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	114
Disturbi oculari	70
Procedure chirurgiche e mediche	61
Disturbi renali e urinari	52
Disturbi del sistema emolinfopoietico	47
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	25

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Problemi con il prodotto	15
Circostanze sociali	12
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	10
Disturbi epatobiliari	6
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	5
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	3
Disturbi congeniti, familiari e genetici	3
Disturbi endocrini	1
	SOC tot. = 7223

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 16,52% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “dispnea” 15,64% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “piressia” 10,28% (SOC “disturbi generali e condizioni in sede di somministrazione”, “nausea” 9,68 % (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58 % (SOC “esami diagnostici”), “brividi” 9,26 % (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “capogiri” 7,57% (SOC “disturbi del sistema nervoso”).

SOTROVIMAB (XEVUDY)

Per l’anticorpo monoclonale sotrovimab erano presenti 240 ICSR, di cui 68 nel 2021 (28%) e 172 nel 2022 (72%). Di questi, il 53% riguardava soggetti di sesso femminile, il 29% soggetti di sesso maschile. Il 18% non era disponibile come dato (**Tabella 9**).

Tabella 9 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	126	53
Maschi	70	29
Sconosciuto	44	18

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-44 (22%), seguita da 45-64 (20%), ≥ 75 anni (17%) e 65-74 (13%). Il 28% non era disponibile come dato (**Tabella 10**).

Tabella 10 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
2 - 11 anni	1	0
12 - 17 anni	1	0
18 - 44 anni	52	22
45 - 64 anni	47	20
65 - 74 anni	31	13
≥ 75 anni	41	17
Sconosciuto	67	28

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 78 (32,5%), seguita da “disturbi gastrointestinali” 47 (19,58%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 46 (19,16%), “disturbi del sistema nervoso” 39 (16,25%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 38 (15,83%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 26 (10,83%), “disturbi vascolari” 23 (9,58%), “infezioni e infestazioni” 21 (8,75%), “disturbi cardiaci” 19 (7,91%), “esami diagnostici” 17 (7,08%) (**Tabella 11**).

Tabella 11 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	78
Disturbi gastrointestinali	47
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	46
Disturbi del sistema nervoso	39
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	38
Disordini respiratori, toracici e mediastinici	26
Disordini vascolari	23
Infezioni e infestazioni	21
Disturbi cardiaci	19
Esami diagnostici	17
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	16
Disturbi del sistema immunitario	15
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	5
Procedure chirurgiche e mediche	5
Disturbi psichiatrici	4
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3
Disturbi oculari	3
Disturbi epatobiliari	3
Disturbi renali e urinari	2
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	2
Disturbi endocrini	1
Circostanze sociali	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Problemi con il prodotto	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi del sistema emolinfopoietico	0
	SOC tot. 413

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 7,91% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “diarrea e nausea” 7,08% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “capogiro” 6,66% (SOC “disturbi del sistema nervoso”), “prurito” 6,25% (SOC “disturbo della cute e del tessuto sottocutaneo”).

REGDANVIMAB (REGKIRONA)

Per l'anticorpo monoclonale regdanvimab erano presenti 28 ICSR di cui 24 nel 2021 (86%) e 4 nel 2022 (14%). Di questi, il 50% riguardava soggetti di sesso femminile, il 46% soggetti di sesso maschile. Il 4% non era disponibile come dato (**Tabella 12**).

Tabella 12 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per sesso in Vigibase.

Sesso	N	%
Femmine	14	50
Maschi	13	46
Sconosciuto	1	4

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 45-74 (42%), seguita da ≥ 75 anni (39%), 18-44 (14%). Il 4% non era disponibile come dato (**Tabella 13**).

Tabella 13 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per età in Vigibase.

Fascia d'età	N	%
18 - 44 anni	4	14
45 - 64 anni	6	21
65 - 74 anni	6	21
≥ 75 anni	11	39
Sconosciuto	1	4

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 9 (32,14%), seguita da “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 6 (21,43%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 5 (17,85%), “disturbi vascolari” 5 (17,85%), “disturbi gastrointestinali” 3 (10,71%), “esami diagnostici” 3 (10,71%), “disturbi cardiaci” 2 (7,14%), “disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo” 2 (7,14%), “disturbi del sistema nervoso” 2 (7,14%) (**Tabella 14**).

Tabella 14 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per SOC (*System Organ Class*) in Vigibase.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	9
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	6
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	5
Disturbi vascolari	5
Disturbi gastrointestinali	3
Esami diagnostici	3
Disturbi cardiaci	2
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2
Disturbi del sistema nervoso	2
Disturbi oculari	1
Infezioni e infestazioni	1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1
Disturbi psichiatrici	1
Disturbi del sistema emolinfopoietico	0
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi del sistema immunitario	0
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi renali e urinari	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
Procedure chirurgiche e mediche	0
	SOC tot. = 41

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 25% (SOC “disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione”), “dispnea” 10,71% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “rash” 10,71% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “ipotensione” 10,71% (SOC “disturbi vascolari”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 7,14% (SOC “esami diagnostici”), “prurito” ed “eritema” 7,14% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”).

CONFRONTO DEI DATI PRESENTI IN VIGIBASE RELATIVI A BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB, CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB E REGDANVIMAB

I “disturbi gastrointestinali” hanno mostrato frequenze di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab. Meno segnalati per regdanvimab, che comunque è risultato essere l'anticorpo con il minor numero di segnalazioni. Il PT “diarrea” è stato segnalato più frequentemente con sotrovimab; quest'ultimo, inoltre, ha avuto meno segnalazioni per il PT “nausea”.

Bamlanivimab/etesevimab ha riportato il più alto tasso di segnalazione per la SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”. Il “fastidio al torace” e il “dolore toracico” sono stati più segnalati rispetto ad altri anticorpi. La “piressia” è stata maggiormente segnalata rispetto agli anticorpi Ronapreve e Xevudy, ma non rispetto a Regkirona.

La SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali” hanno avuto segnalazioni simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab, in particolare per il PT “reazione correlata all'infusione” (poco segnalata per sotrovimab).

La SOC “esami diagnostici” è stata simile nella frequenza per bamlanivimab/etesevimab e Ronapreve, meno segnalata in sotrovimab che ha riportato il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” inferiore.

Il PT “vertigini” è stato riportato più frequentemente per casirivimab/imdevimab e sotrovimab.

Come per la SOC “esami diagnostici”, anche per i “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” la frequenza di segnalazione più elevata è stata per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab.

Sotrovimab ha avuto la segnalazione più bassa rispetto agli altri tre anticorpi, sia come SOC che come PT “dispnea”, che però è stato il più riportato all'interno della relativa SOC. Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, bamlanivimab/etesevimab ha avuto la frequenza più bassa rispetto agli altri, che hanno avuto tra loro quasi gli stessi tassi di segnalazione (maggiore è stata per regdanvimab). Il PT “prurito” è stato riportato principalmente per sotrovimab e regdanvimab. Quest'ultimo ha avuto anche segnalazioni più elevate per “eruzioni cutanee” ed “eritema”.

Regdanvimab ha ricevuto una maggiore frequenza di segnalazione per la SOC “disturbi vascolari” rispetto agli altri (**Tabella 15**).

Tabella 15 Confronto tra anticorpi monoclonali per SOC-PT in Vigibase.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI			
	BAMLA / ETESE ICSR tot. =289	CASIRIV / IMDE ICSR tot. = 839	SOTROVIMAB ICSR tot. =240	REGDANVIMAB ICSR tot. =28
DISTURBI GASTROINTESTINALI	63 (21,8%)	548 (19,3%)	47 (19,6%)	3 (10,7%)
Diarrea	13 (4,5%)	58 (2%)	17 (7,1%)	1 (3,6%)
Nausea	29 (10%)	275 (9,7%)	17 (7,1%)	1 (3,6%)
Vomito	10 (3,4%)	159 (5,6%)	8 (3,3%)	0
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	140 (48,4%)	1147 (40,4%)	78 (32%)	9 (32,1%)
Fastidio al petto	21 (7,2%)	155 (5,4%)	1 (0,4%)	0
Dolore al petto	18 (6,2%)	126 (4,4%)	10 (4,1%)	0
Brividi	20 (6,9%)	263 (9,2%)	12 (5%)	1 (3,6%)
Piressia	33 (11,4%)	292 (10,3%)	19 (7,9%)	7 (25%)
LESIONE, AVELENAMENTO E COMPLICAZIONI PROCEDURALI	70 (24,2%)	811 (28,5%)	38 (15,8%)	0
Dose somministrata errata	1 (0,3%)	129 (4,5%)	0	0
Reazione correlata all'infusione	63 (21,8%)	469 (16,5%)	3 (1,2%)	0
ESAMI DIAGNOSTICI	59 (20,4%)	661 (23,3%)	17 (7,1%)	3 (10,7%)
Saturazione di ossigeno diminuita	28 (9,7%)	272 (9,6%)	9 (3,7%)	2 (7,1%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	55 (19%)	732 (25,8%)	39 (16,2%)	2 (7,1%)
Vertigini	14 (4,8%)	215 (7,6%)	16 (6,6%)	1 (3,6%)

>>> *Continua*

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI			
	BAMLA / ETESE ICSR tot. =289	CASIRIV / IMDE ICSR tot. = 839	SOTROVIMAB ICSR tot. =240	REGDANVIMAB ICSR tot. =28
Male alla testa	14 (4,8%)	130 (4,6%)	7 (2,9%)	0
Tremore	3 (1%)	118 (4,1%)	4 (1,6%)	0
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	104 (36%)	914 (32,2%)	26 (10,8%)	5 (17,8%)
Tosse	23 (7,9%)	147 (5,2%)	1 (0,4%)	0
Dispnea	64 (22,1%)	444 (15,6%)	8 (3,3%)	3 (10,7%)
Ipossia	18 (6,2%)	160 (5,6%)	4 (1,6%)	0
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	49 (16,9%)	552 (19,4%)	46 (19,1%)	6 (21,4%)
Eritema	9 (3,1%)	100 (3,5%)	4 (1,6%)	2 (7,1%)
Iperidrosi	16 (5,5%)	143 (5%)	1 (0,4%)	0
Prurito	5 (1,7%)	131 (4,6%)	15 (6,2%)	2 (7,1%)
Rash	12 (4,1%)	87 (3%)	9 (3,7%)	3 (10,7%)
Orticaria	9 (3,1%)	129 (4,5%)	8 (3,3%)	0
DISTURBI VASCOLARI	43 (14,9%)	388 (13,6%)	23 (9,6%)	5 (17,8%)
Flushing	22 (7,6%)	106 (3,7%)	3 (1,2%)	0
Ipotensione	9 (3,1%)	140 (4,9%)	12 (5%)	3 (10,7%)

Con riferimento al numero di segnalazioni pubblicate su Vigibase, casirivimab/imdevimab è stato l'anticorpo monoclonale più segnalato, seguito da bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab e infine regdanvimab.

Occorre però tenere presente i tempi in cui i suddetti anticorpi monoclonali hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, il loro utilizzo e la loro disponibilità in varie parti del mondo.

EudraVigilance (EV) (dati aggiornati al 05/03/2022)

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

Questo anticorpo monoclonale non è presente nel database EudraVigilance.

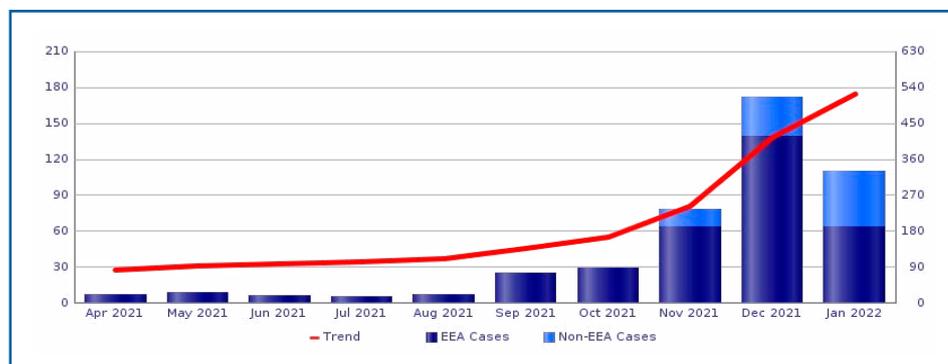
CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Analizzando il database EV, per l'associazione casirivimab/imdevimab erano presenti 525 ICSR, di cui 341 nel 2021 (65) e 184 nel 2022 (35%). Di questi, il 44,6% riguardava soggetti di sesso femminile, il 53,9% soggetti di sesso maschile. L'1,5% non era disponibile come dato (**Tabella 16**). Inoltre, da EV è stato possibile estrapolare l'andamento degli ICSR negli ultimi 10 mesi (**Figura 2**).

Tabella 16 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	234	44.6
Maschi	283	53.9
Sconosciuto	8	1.5

Figura 2 Andamento di ICSR di casirivimab/imdevimab negli ultimi 10 mesi in EudraVigilance.



Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (43,2%), seguita da 65-85 anni (39,8%), ≥85 anni (11%). Il 4,8% non era disponibile come dato (**Tabella 17**).

Tabella 17 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	25	4,8
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	1	0,2
3-11 anni	1	0,2
12-17 anni	4	0,8
18-64 anni	227	43,2
65-85 anni	209	39,8
≥85 anni	58	11,0
Totale	525	100,0

Tramite EudraVigilance è stato possibile ottenere informazioni riguardanti la tipologia del segnalatore (**Tabella 18**). Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per il 91,8% e da non operatori sanitari per l'8,2%.

Tabella 18 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	482	91,8
Non operatore sanitario	43	8,2
Non specificato	0	
Totale	525	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 222 (42,28%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 147 (28%), “esami diagnostici” 99 (18,85%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 81 (15,43%), “disturbi gastrointestinali” 73 (13,90%), “disturbi del sistema nervoso” 68 (12,95%) (**Tabella 19**).

Tabella 19 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione	222
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	147
Esami diagnostici	99
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	81
Disordini gastrointestinali	73
Disturbi del sistema nervoso	68
Disturbi cardiaci	62
Disturbi vascolari	50
Infezioni e infestazioni	50
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	44
Disturbi del sistema immunitario	33
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	13
Disturbi renali e urinari	11
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	8
Disturbi del sistema emolinfopoietico	8

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	6
Disturbi psichiatrici	5
Disturbi oculari	3
Disturbi epatobiliari	3
Procedure chirurgiche e mediche	3
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	2
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Problemi con il prodotto	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 994

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 16,76% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 11,24% (SOC “esami diagnostici”), “brividi” 10,28% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dispnea” 9,52% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “nausea” 5,71% (SOC “disturbi gastrointestinali”).

SOTROVIMAB

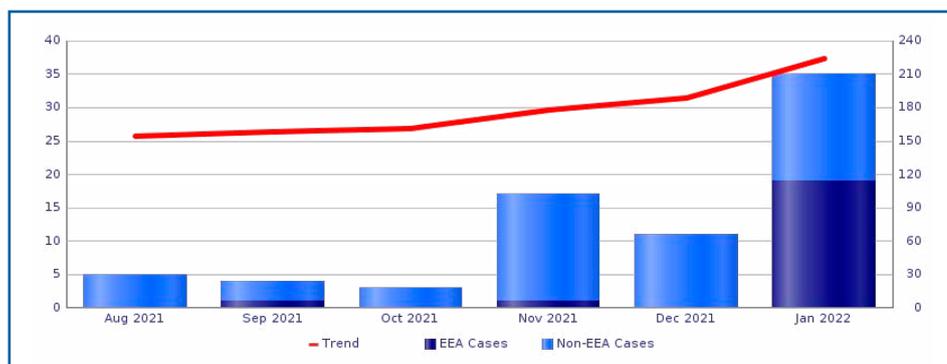
Per l'anticorpo monoclonale sotrovimab erano presenti 224 ICSR, di cui 40 nel 2021 (18%) e 184 nel 2022 (82%). Di questi, il 52,2% riguardava soggetti di sesso femminile, il 45,5% soggetti di sesso maschile. Il 2,2% non era disponibile come dato (**Tabella 20**).

L'andamento degli ICSR negli ultimi 6 mesi è stato estrapolato anche per sotrovimab (**Figura 3**).

Tabella 20 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	117	52,2
Maschi	102	45,5
Sconosciuto	5	2,2

Figura 3 Andamento di ICSR di sotrovimab negli ultimi 6 mesi in EudraVigilance.



Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 65-85 anni (40,6%), seguita da 18-64 anni (37,9%), ≥ 85 anni (14,7%). Il 5,8% non era disponibile come dato (**Tabella 21**).

Tabella 21 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	13	5,8
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	0	
3-11 anni	1	0,4
12-17 anni	1	0,4
18-64 anni	85	37,9
65-85 anni	91	40,6
≥ 85 anni	33	14,7
Totale	224	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l'87,5% e da non operatori sanitari per il 12,5% (**Tabella 22**).

Tabella 22 Distribuzione ICSR di sotrovimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	196	87,5
Non operatore sanitario	28	12,5
Non specificato	0	
Totale	224	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 90 (40,18%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 54 (24,10%), “esami diagnostici” 48 (21,43%), “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 47 (20,98%), “disturbi del sistema nervoso” 47 (20,98%), “disturbi gastrointestinali” 44 (19,64%), “infezioni e infestazioni” 37 (16,52%), “disturbi cardiaci” 35 (15,62%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 31 (13,84%) (**Tabella 23**).

Tabella 23 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	90
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	54
Esami diagnostici	48
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	47
Disturbi del sistema nervoso	47
Disturbi gastrointestinali	44
Infezioni e infestazioni	37
Disturbi cardiaci	35
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	31
Disturbi vascolari	26
Disturbi del sistema immunitario	22
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	19
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	13
Procedure chirurgiche e mediche	13
Disturbi psichiatrici	8
Disturbi epatobiliari	8
Disturbi renali e urinari	6

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi del sistema emolinfopoietico	5
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	3
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	3
Disturbi oculari	2
Disturbi congeniti, familiari e genetici	1
Disturbi endocrini	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 562

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 13,39% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dispnea” 11,16% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,37% (SOC “esami diagnostici”), “nausea” 8,03% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “brividi” 7,59% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

REGDANVIMAB

Per l'anticorpo monoclonale regdanvimab erano presenti 19 ICSR nel 2022, probabilmente il numero esiguo riportato potrebbe essere influenzato dai tempi dell'autorizzazione (12 novembre 2021 in Europa), dal suo utilizzo e dalla sua disponibilità nei vari paesi.

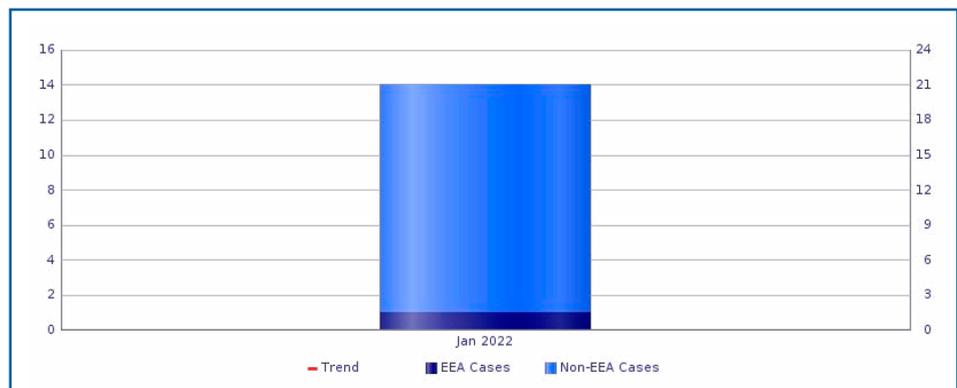
Il 10,5% del totale di ICSR riguardava soggetti di sesso femminile, un altro 10,5% soggetti di sesso maschile. Un'alta percentuale, pari al 78,9%, non era disponibile come dato (**Tabella 24**).

L'andamento di ICSR è stato estrapolato e riguardava solo il mese di gennaio 2022 (**Figura 4**).

Tabella 24 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per sesso in EudraVigilance.

Sesso	N	%
Femmine	2	10,5
Maschi	2	10,5
Sconosciuto	15	78,9

Figura 4 Andamento di ICSR di regdanvimab negli ultimi 12 mesi in EudraVigilance



Anche per quanto riguardava la fascia di età, un'alta percentuale, pari al 78,9% degli ICSR inseriti non era disponibile come dato. La restante parte, pari al 21,1% riguardava la fascia di età 18-64 anni (**Tabella 25**).

Tabella 25 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per età in EudraVigilance.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	15	78,9
0-1 mese	0	
2 mesi - 2 anni	0	
3-11 anni	0	
12-17 anni	0	
18-64 anni	4	21,1
65-85 anni	0	
≥ 85 anni	0	
Totale	19	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti per l'89,5% da operatori sanitari e per e per il 10,5% da non operatori sanitari (**Tabella 26**).

Tabella 26 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per segnalatore in EudraVigilance.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	17	89,5
Non operatore sanitario	2	10,5
Non specificato	0	
Totale	19	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 10 (52,63%), seguita da “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 6 (31,58%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 5 (26,31%), “esami diagnostici” 4 (21,05%), “disturbi cardiaci” 3 (15,79%), “disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo” 3 (15,79%), “disturbi vascolari” 3 (15,79%) (**Tabella 27**).

Tabella 27 Distribuzione di ICSR di regdanvimab per SOC (*System Organ Class*) in EudraVigilance.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	10
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	6
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	5
Esami diagnostici	4
Disturbi cardiaci	3
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	3
Disturbi vascolari	3
Disturbi del sistema immunitario	2
Infezioni e infestazioni	2
Disturbi del sistema nervoso	2
Disturbi del sistema emolinfopoietico	1
Disturbi oculari	1
Disturbi gastrointestinali	1
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	1
Disturbi psichiatrici	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	0

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	0
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	0
Problemi con il prodotto	0
Disturbi renali e urinari	0
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	0
Circostanze sociali	0
Procedure chirurgiche e mediche	0
	SOC tot. = 45

I PT più segnalati sono stati: “piressia” 31,58% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “prurito” 21,05% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 15,79% (SOC “esami diagnostici”), “dispnea” 15,79% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “orticaria” 15,79% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “eritema” 10,52% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”), “rash” 10,52% (SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”).

È necessario tenere presente il numero segnalazioni limitato di ICSR, rispetto agli altri anticorpi monoclonali.

CONFRONTO TRA CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB, REGDANVIMAB IN EUDRAVIGILANCE

Per quanto riguarda il regdanvimab, è stato quello con il minor numero di segnalazioni inserite (come in Vigibase) e ha riportato una percentuale più alta di segnalazioni per le SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”, “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”, “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, rispetto agli altri due anticorpi (casirivimab/imdevimab e sotrovimab).

Le SOC “disturbi gastrointestinali” e “disturbi del sistema nervoso” sono stati segnalati più per sotrovimab rispetto a casirivimab/imdevimab. Per la SOC “esami diagnostici”, sebbene presente in una percentuale più alta in sotrovimab, rispetto a casirivimab/imdevimab, il PT considerato (“riduzione della saturazione di ossigeno”) è stato maggiormente riportato in regdanvimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi del sistema nervoso”, sono stati segnalati in misura maggiore “capogiri” con sotrovimab e “cefalea” con casirivimab/imdevimab. In quest'ultimo, ci sono stati tassi di segnalazione più elevati per “brividi” e “piressia”, rispetto a sotrovimab. La SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” ha avuto un tasso di segnalazione più elevato per l'anticorpo monoclonale casirivimab/imdevimab rispetto a sotrovimab che, tuttavia, ha avuto una frequenza di segnalazione più elevata dei PT presi in considerazione.

Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, casirivimab/imdevimab e sotrovimab hanno avuto tassi di segnalazione simili, anche in termini di PT. Il PT “prurito” è stato più riportato in sotrovimab (**Tabella 28**).

Tabella 28 Confronto tra anticorpi monoclonali per SOC-PT in EudraVigilance.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 525	SOTROVIMAB ICSR tot. = 224	REGDANVIMAB ICSR tot. = 19
DISTURBI GASTROINTESTINALI	73 (13,9%)	44 (19,6%)	1 (5,3%)
Diarrea	17 (3,2%)	12 (5,3%)	0
Nausea	30 (5,7%)	18 (8%)	0
Vomito	26 (4,9%)	12 (5,3%)	0
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	222 (42,3%)	90 (40,2%)	10 (52,6%)
Fastidio al petto	3 (0,6%)	4 (1,8%)	0

>>> *Segue*

>>> Continua

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 525	SOTROVIMAB ICSR tot. = 224	REGDANVIMAB ICSR tot. = 19
Dolore al petto	8 (1,5%)	3 (1,3%)	0
Brividi	54 (10,3%)	17 (7,6%)	0
Piressia	88 (16,8%)	30 (13,4%)	6 (31,6%)
ESAMI DIAGNOSTICI	99 (18,8%)	48 (21,4%)	4 (21%)
Saturazione di ossigeno ridotta	59 (11,2%)	21 (9,4%)	3 (15,8%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	68 (12,9%)	47 (21%)	2 (10,5%)
Vertigini	9 (1,7%)	14 (6,2%)	0
Male alla testa	25 (4,8%)	5 (2,2%)	0
Tremore	4 (0,8%)	4 (1,8%)	0
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	147 (28%)	54 (24,1%)	6 (31,6%)
Tosse	15 (2,9%)	8 (3,6%)	0
Dispnea	50 (9,5%)	25 (11,2%)	3 (15,8%)
Ipossia	12 (2,3%)	8 (3,6%)	0
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	81 (15,4%)	31 (13,8%)	5 (26,3%)
Eritema	15 (2,9%)	6 (2,7%)	2 (10,5%)
Iperidrosi	8 (1,5%)	5 (2,2%)	0
Prurito	12 (2,3%)	14 (6,2%)	4 (21%)
Rash	20 (3,8%)	10 (4,5%)	2 (10,5%)
Orticaria	10 (1,9%)	5 (2,2%)	3 (15,8%)

FAERS (dati aggiornati al 25/02/2022)**BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB**

Analizzando il database FAERS, per l'associazione bamlanivimab/etesevimab erano presenti 798 ICSR, di cui 648 nel 2021 (81,2%) e 150 nel 2022 (18,8%). Di questi, il 57,02% riguardava soggetti di sesso femminile, il 39,47% soggetti di sesso maschile. Il 3,51% non era disponibile come dato (**Tabella 29**).

Tabella 29 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	455	57
Maschi	315	39,5
Sconosciuto	28	3,5

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (68,17%), seguita da 65-85 anni (24,81%). Il 2,01% non era disponibile come dato (**Tabella 30**).

Tabella 30 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	16	2
0-1 mese	4	0,5
2 mesi -2 anni	1	0,1
3-11 anni	7	0,9
12-17 anni	14	1,7
18-64 anni	544	68,2
65-85 anni	198	24,8
≥ 85 anni	14	1,7
Totale	798	100,0

Anche tramite FAERS è stato possibile ottenere informazioni riguardanti la tipologia del segnalatore (**Tabella 31**). Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l'89,72% e da non operatori sanitari per il 2,51%. Il 7,77% non era disponibile come dato.

Tabella 31 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	716	89,7
Non operatore sanitario	20	2,5
Non specificato	62	7,8
Totale	798	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 392 (49,12%), seguita da “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 320 (40,10%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 281 (35,21%), “disturbi vascolari” 176 (22,05%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 148 (18,54%), “disturbi del sistema nervoso” 145 (18,17%), “disturbi gastrointestinali” 138 (17,29%), “esami diagnostici” 135 (16,91%) (**Tabella 32**).

Tabella 32 Distribuzione di ICSR di bamlanivimab/etesevimab per SOC (*System Organ Class*) per in FAERS.

SOC	N
Lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali	392
Disturbi generali e condizioni nel sito di somministrazione	320
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	281
Disturbi vascolari	176
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	148
Disturbi del sistema nervoso	145
Disturbi gastrointestinali	138
Esami diagnostici	135
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	128
Infezioni e infestazioni	72
Disturbi cardiaci	70
Disturbi del sistema immunitario	39
Disturbi psichiatrici	33
Procedure chirurgiche e mediche	33
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	32
Disturbi oculari	22
Disturbi renali e urinari	13
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	7
Disturbi del sistema emolinfopoietico	6
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	5
Circostanze sociali	3
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Problemi con il prodotto	0
	SOC tot. = 2201

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 37,84% (SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “dispnea” 20,92% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “vampate” 15,16% (SOC “disturbi vascolari”), “fastidio al torace” 12,53% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “dose errata somministrata” 9,27% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “nausea” 9,15% (SOC “disordini gastrointestinali”), “dolore toracico” 8,02% (SOC “disordini generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Per l’associazione casirivimab/imdevimab erano presenti 4038 ICSR, di cui 55 nel 2020 (1,3%), 2894 nel 2021 (71,6%), 1089 nel 2022 (26,9%). Di questi, il 53,39% riguardava soggetti di sesso femminile, il 42,03% soggetti di sesso maschile. Il 4,58% non era disponibile come dato (**Tabella 33**).

Tabella 33 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	2156	53,4
Maschi	1697	42
Sconosciuto	185	4,6

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (61,09%), seguita da 65-85 anni (26,42%), ≥ 85 anni (3,49%), 12-17 anni (2,18%). Il 6,36% non era disponibile come dato (**Tabella 34**).

Tabella 34 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	257	6,4%
0-1 mese	9	0,2%
2 mesi -2 anni	6	0,1%
3-11 anni	3	0,1%
12-17 anni	88	2,2%
18-64 anni	2467	61,1%
65-85 anni	1067	26,4%
≥ 85 anni	141	3,5%
Totale	4038	100,0%

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per l’82,81% e da non operatori sanitari per l’11,37%. Il 5,82% non era disponibile come dato (**Tabella 35**).

Tabella 35 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	3344	82,8
Non operatore sanitario	459	11,4
Non specificato	235	5,8
Totale	4038	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 1590 (39,37%), seguita da “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 1545 (38,26%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 1326 (32,84%), “disturbi del sistema nervoso” 1063 (26,32%), “esami diagnostici” 948 (23,47%), “disturbi gastrointestinali” 774 (19,17%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 771 (19,09%), “disturbi vascolari” 630 (15,60%) (**Tabella 36**).

Tabella 36 Distribuzione di ICSR di casirivimab/imdevimab per SOC (*System Organ Class*) in FAERS.

SOC	N
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	1590
Lesione, avvelenamento e complicanze procedurali	1545
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	1326
Disturbi del sistema nervoso	1063
Esami diagnostici	948
Disturbi gastrointestinali	774
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	771
Disturbi vascolari	630
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	374
Infezioni e infestazioni	362
Disturbi cardiaci	351
Disturbi psichiatrici	250
Disturbi del sistema immunitario	227
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	148
Disturbi oculari	103
Procedure chirurgiche e mediche	93
Disturbi renali e urinari	74
Disturbi del sistema emolinfopoietico	62
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	30
Problemi con il prodotto	24
Circostanze sociali	22
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	20
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	11
Disturbi epatobiliari	7
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	5
Disturbi endocrini	4
Disturbi congeniti, familiari e genetici	3
	SOC tot. = 10,817

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 21,07% (SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”), “dispnea” 16,81% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”), “nausea” 9,98% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58% (SOC “esami diagnostici”), “capogiro” 8,66% (SOC “disturbi del sistema nervoso”), “piressia” 7,40% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”), “fastidio al torace” 7,10% (SOC “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”).

SOTROVIMAB

Per sotrovimab erano presenti 828 ICSR, di cui 175 nel 2021 (21,14%) e 653 nel 2022 (78,86%).

Di questi, il 41,67% riguardava soggetti di sesso femminile, il 28,26% soggetti di sesso maschile. Il 30,07% non era disponibile come dato (**Tabella 37**).

Tabella 37 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per sesso in FAERS.

Sesso	N	%
Femmine	345	41,7
Maschi	234	28,2
Sconosciuto	249	30,1

Il maggior numero di ICSR è stato riscontrato nella fascia di età 18-64 anni (32,49%), seguita da 65-85 anni (26,09%), ≥ 85 anni (3,14%). Il 37,08% non era disponibile come dato (**Tabella 38**).

Tabella 38 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per età in FAERS.

Fascia d'età	N	%
Non specificato	307	37,1
0-1 mese	0	0
2 mesi -2 anni	1	0,1
3-11 anni	3	0,4
12-17 anni	6	0,7
18-64 anni	269	32,5
65-85 anni	216	26,1
≥ 85 anni	26	3,1
Totale	828	100,0

Gli ICSR sono stati inseriti da operatori sanitari per il 75,48% e da non operatori sanitari per il 19,81%. Il 4,71% non era disponibile come dato (**Tabella 39**).

Tabella 39 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per segnalatore in FAERS.

Gruppo di segnalatore	N	%
Operatore sanitario	625	75,5
Non operatore sanitario	164	19,8
Non specificato	39	4,7
Totale	828	100,0

Analizzando la distribuzione di ICSR in funzione delle SOC, la maggiore frequenza è stata riscontrata per “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali” 411 (49,63%), seguita da “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione” 237 (28,62%), “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” 161 (19,44%), “disturbi del sistema nervoso” 141 (17,03%), “esami diagnostici” 126 (15,21%), “disturbi gastrointestinali” 117 (14,13%), “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo” 78 (9,42%), “disturbi vascolari” 74 (8,93%) (**Tabella 40**).

Tabella 40 Distribuzione di ICSR di sotrovimab per SOC (*System Organ Class*) in FAERS.

SOC	N
Lesione, avvelenamento e complicanze procedurali	411
Disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione	237
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	161
Disturbi del sistema nervoso	141
Esami diagnostici	126
Disturbi gastrointestinali	117
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	78
Disturbi vascolari	74
Infezioni e infestazioni	60
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	56
Disturbi cardiaci	46
Disturbi del sistema immunitario	35
Disturbi psichiatrici	34
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	25
Procedure chirurgiche e mediche	16
Disturbi oculari	13
Disturbi del sistema emolinfopoietico	12

>>> Segue

>>> *Continua*

SOC	N
Disturbi renali e urinari	9
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	8
Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali	7
Problemi con il prodotto	2
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	2
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)	1
Disturbi congeniti, familiari e genetici	0
Disturbi endocrini	0
Disturbi epatobiliari	0
Circostanze sociali	0
	SOC tot. = 1671

I PT più segnalati sono stati: “reazione correlata all’infusione” 15,58% (SOC “lesione, avvelenamento e complicanze procedurali”), “nausea” 8,21% (SOC “disturbi gastrointestinali”), “dispnea” 7,85% (SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici”).

REGDANVIMAB

Questo anticorpo monoclonale non è presente nel database FAERS.

CONFRONTO TRA BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB, CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB, SOTROVIMAB IN FAERS

Per la SOC “disturbi gastrointestinali”, il numero più alto di ICSR è stato riportato da casirivimab/imdevimab, così come per i PT “nausea” e “vomito”. Per il PT “diarrea”, la frequenza più alta è stata riscontrata per l’anticorpo sotrovimab. Per “disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione”, sono stati riscontrati tassi di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab ed inferiori per sotrovimab, che tuttavia presentava segnalazioni più elevate per i PT “brividi” e “piressia” rispetto a bamlanivimab/etesevimab, nonché casirivimab/imdevimab. Per bamlanivimab/etesevimab sono stati segnalati principalmente “fastidio al torace” e “dolore toracico”. Per la SOC “lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali”, sono stati ritrovati tassi di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab, inferiori per casirivimab/imdevimab. Il PT “dose errata somministrata” ha riguardato principalmente bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab, così come il PT “reazione correlata all’infusione”. Per le SOC “esami diagnostici” e “disturbi del sistema nervoso”, sono state più frequentemente riportate per casirivimab/imdevimab, così come per i PT considerati. Percentuali simili per gli altri due anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab.

La SOC “disturbi respiratori, toracici e mediastinici” è stata maggiormente riportata in bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo”, sono state riscontrate frequenze di segnalazione simili per bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab. Per la SOC “disturbi vascolari”, la frequenza più alta è stata ritrovata per bamlanivimab/etesevimab (**Tabella 41**).

Tabella 41 Confronto SOC e PT degli anticorpi monoclonali in FAERS.

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	BAMLA/ETESE ICSR tot. = 798	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 4038	SOTROVIMAB ICSR tot. = 828
DISTURBI GASTROINTESTINALI	138 (17,3%)	774 (19,2%)	117 (14,1%)
Diarrea	8 (1%)	85 (2,1%)	24 (2,9%)
Nausea	73 (9,1%)	403 (10%)	68 (8,2%)
Vomito	21 (2,6%)	199 (4,9%)	19 (2,3%)
DISTURBI GENERALI E CONDIZIONI NEL SITO DI SOMMINISTRAZIONE	320 (40,1%)	1590 (39,4%)	237 (28,6%)
Fastidio al petto	100 (12,5%)	287 (7,1%)	25 (3%)

>>> *Segue*

>>> Continua

SOC – PT	ANTICORPI MONOCLONALI		
	BAMLA/ETESE ICSR tot. = 798	CASIRIV/IMDE ICSR tot. = 4038	SOTROVIMAB ICSR tot. = 828
Dolore al petto	64 (8%)	202 (5%)	25 (3%)
Brividi	20 (2,5%)	260 (6,4%)	36 (4,3%)
Piressia	30 (3,8%)	299 (7,4%)	45 (5,4%)
LESIONE, AVELENAMENTO E COMPLICAZIONI PROCEDURALI	392 (49,1%)	1545 (38,3%)	411 (49,6%)
Dose somministrata errata	74 (9,3%)	217 (5,4%)	6 (0,7%)
Reazione correlata all'infusione	302 (37,8%)	851 (21,1%)	129 (15,6%)
ESAMI DIAGNOSTICI	135 (16,9%)	948 (23,5%)	126 (15,2%)
Saturazione di ossigeno diminuita	45 (5,6%)	387 (9,6%)	46 (5,5%)
DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO	145 (18,2%)	1063 (26,3%)	141 (17%)
Vertigini	58 (7,3%)	350 (8,7%)	46 (5,5%)
Male alla testa	29 (3,6%)	163 (4%)	33 (4%)
Tremore	6 (0,7%)	151 (3,7%)	9 (1,1%)
DISTURBI RESPIRATORI, TORACICI E MEDIASTINICI	281 (35,2%)	1326 (32,8%)	161 (19,4%)
Tosse	44 (5,5%)	226 (5,6%)	39 (4,7%)
Dispnea	167 (20,9%)	679 (16,8%)	65 (7,8%)
Ipossia	32 (4%)	223 (5,5%)	25 (3%)
DISTURBI DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	148 (18,5%)	771 (19,1%)	78 (9,4%)
Eritema	41 (5,1%)	153 (3,8%)	8 (1%)
Iperidrosi	41 (5,1%)	214 (5,3%)	18 (2,2%)
Prurito	31 (3,9%)	180 (4,4%)	21 (2,5%)
Rash	26 (3,3%)	117 (2,9%)	26 (3,1%)
Orticaria	35 (4,4%)	178 (4,4%)	17 (2%)
DISTURBI VASCOLARI	176 (22%)	630 (15,6%)	74 (8,9%)
Flushing	121 (15,2%)	236 (5,8%)	21 (2,5%)
Ipotensione	23 (2,9%)	207 (5,1%)	31 (3,7%)

SOC “esami diagnostici” e PT “riduzione della saturazione di ossigeno” in Vigibase, EudraVigilance e FAERS

Partendo dalla segnalazione del caso clinico (**Box 1**) sono state approfondite le frequenze delle segnalazioni per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” nei tre database, per valutare se fossero presenti valori simili.

Di seguito sono state riportate le percentuali delle segnalazioni della SOC “esami diagnostici” e del PT “riduzione della saturazione di ossigeno” per i quattro anticorpi monoclonali nei tre diversi database.

BAMLANIVIMAB/ETESEVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 20,41% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,69%
- FAERS: “esami diagnostici” 16,91% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 5,64%

Per bamlanivimab/imdevimab, le frequenze di segnalazione della SOC “esami diagnostici” e del PT “riduzione della saturazione di ossigeno” sono state riportate più in Vigibase che in FAERS.

CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 23,28% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 18,85% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 11,24%
- FAERS: “esami diagnostici” 23,47% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,58%

Per casirivimab/imdevimab, le frequenze di segnalazione riscontrate sono state simili, soprattutto confrontando FAERS e Vigibase.

SOTROVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 7,08% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 3,75%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 21,43% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 9,37%
- FAERS: “esami diagnostici” 15,21% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 5,55%

Sono state riportate diverse frequenze di segnalazione per sotrovimab; in particolare, confrontando il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” in EudraVigilance e FAERS, sono state riscontrate percentuali di segnalazione quasi doppie nel primo database rispetto al secondo.

REGDANVIMAB

- Vigibase: “esami diagnostici” 10,71% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 7,14%
- EudraVigilance: “esami diagnostici” 21,05% - “riduzione della saturazione di ossigeno” 15,79%

Per regdanvimab, la frequenza riscontrata in EudraVigilance per il PT e la SOC presi in considerazione era più del doppio di quella riportata in Vigibase.

In EudraVigilance, il PT “riduzione della saturazione di ossigeno” è stato maggiormente segnalato per regdanvimab (anche se è necessario tenere conto del minor numero di segnalazioni), seguito da casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab.

Discussione

Dopo il caso clinico inerente la “riduzione di saturazione di ossigeno” in seguito a somministrazione di bamlanivimab/etesevimab (**Box 1**), la ricerca è stata estesa a quattro anticorpi monoclonali (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, sotrovimab e regdanvimab) nei tre database internazionali (Vigibase, EudraVigilance e FAERS). Il confronto ha mostrato che nei tre database bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab hanno avuto un maggior numero di ICSR totali nel 2021, mentre sotrovimab nel 2022. Probabilmente, questi dati rispecchiano i tempi delle rispettive autorizzazioni all’uso e all’immissione in commercio, le loro disponibilità nei vari paesi e il loro utilizzo a seguito della diffusione delle varianti. Gli aggiornamenti continui sulla loro efficacia contro le VOC prevalenti hanno orientato le scelte terapeutiche dei clinici, portando ad un maggiore utilizzo di alcuni anticorpi monoclonali a discapito di altri; questo si è tradotto in un maggior numero di ICSR in un determinato periodo. Per bamlanivimab/etesevimab, il PT più riportato ha riguardato la “dispnea” in Vigibase e la “reazione correlata all’infusione” in EudraVigilance; per casirivimab/imdevimab, la “reazione correlata all’infusione” in Vigibase e FAERS e la “piressia” in EudraVigilance; per sotrovimab la “piressia” in Vigibase ed EudraVigilance e la “reazione correlata all’infusione” in FAERS; per regdanvimab la “piressia” in Vigibase ed EudraVigilance.

Per casirivimab/imdevimab, sono stati riscontrati tassi di segnalazione simili nei tre database per il PT “riduzione della saturazione di ossigeno”. Bamlanivimab/imdevimab ha mostrato valori quasi doppi in Vigibase rispetto a FAERS. Sotrovimab ha presentato frequenze variabili. Regdanvimab ha mostrato valori doppi in EudraVigilance rispetto a Vigibase.

Dall’analisi effettuata del ROR, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab hanno mostrato risultati più alti e ravvicinati, mentre casirivimab/imdevimab ha presentato un valore inferiore, ma comunque superiore a 1. Per tutti e tre gli anticorpi monoclonali sono emersi valori riconducibili a risultati statisticamente significativi. Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini, con valutazioni cliniche, studi epidemiologici e sorveglianza attiva per poter confermare il dato.

Ci sono numerosi studi sulle mutazioni di fuga. Uno dei più recenti - considerando i tempi di stesura del presente studio - risale al 10 marzo 2022 e ha coinvolto l'anticorpo monoclonale sotrovimab. In particolare, i ricercatori dell'Istituto per le malattie infettive dell'Università di Sidney, in Australia, hanno esaminato i primi 100 pazienti consecutivi che hanno ricevuto sotrovimab presso strutture sanitarie nel distretto sanitario locale di Sydney occidentale nel New South Wales, Australia, durante l'epidemia di variante B.1.617.2 (Delta) tra agosto e novembre 2021. I risultati ottenuti hanno mostrato la persistenza di SARS-CoV-2 vitale nei pazienti dopo infusioni di sotrovimab e il rapido sviluppo di mutazioni del gene spike associate alla resistenza di sotrovimab di alto livello in vitro [26].

Non sono stati trovati altri studi in letteratura che avessero valutato l'effetto di "riduzione della saturazione di ossigeno" da parte degli anticorpi monoclonali; sarebbe quindi interessante indagare su questa possibile correlazione con ulteriori studi, anche in considerazione dell'utilizzo crescente di questi prodotti e del conseguente aumento di segnalazioni di ADR a livello mondiale.

Il presente studio ha alcune limitazioni. Bamlanivimab/etesevimab è stato analizzato solo in Vigibase e FAERS, perché l'EMA non ha autorizzato la commercializzazione di questo anticorpo monoclonale. Regdanvimab è stato analizzato solo in Vigibase ed EudraVigilance, perché la FDA non ne ha autorizzato l'uso. Gli ICSR sono stati ottenuti come dati aggregati nei database. L'esecuzione di un'analisi dei dati relativi alle comorbilità nei pazienti e all'assunzione concomitante di farmaci consentirebbe una più approfondita valutazione clinica della problematica esaminata.

Conclusioni

L'analisi dei tre database ha mostrato che la SOC più riportata per bamlanivimab/etesevimab in Vigibase è stata "disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione", seguita da "disturbi respiratori, toracici e mediastinici" e successivamente, in misura minore, da "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali". I PT più riportati hanno riguardato: "dispnea" (SOC "disturbi respiratori, toracici e mediastinici"), "reazione correlata all'infusione" (SOC "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali").

Il tasso di segnalazione del PT "riduzione della saturazione di ossigeno" è stato pari al 9,69% (SOC "esami diagnostici").

Le SOC più riportate in FAERS sono state: "lesione, avvelenamento e complicanze procedurali", "disturbi generali e condizioni nella sede di somministrazione", "disturbi respiratori, toracici e mediastinici". I PT più segnalati sono stati: "reazione correlata all'infusione" (SOC "lesione, avvelenamento e complicazioni procedurali"), "dispnea" (SOC "disturbi respiratori, toracici e mediastinici"). Molto meno riportato il PT della "riduzione della saturazione di ossigeno", pari a 5,64%.

Alcune mutazioni conferiscono resistenza a bamlanivimab/etesevimab e agli altri anticorpi monoclonali analizzati. La maggior parte delle mutazioni sono sostituzioni di singoli amminoacidi nel dominio RBD.

È fondamentale effettuare una sorveglianza continua delle varianti emergenti di SARS-CoV-2, per potenziali mutazioni di resistenza, e la loro suscettibilità ai nAb dovrebbe rimanere una priorità. Una conoscenza dettagliata della relazione tra mutazioni ed efficacia anticorpale può consentire un uso appropriato degli stessi ed evitare fenomeni di resistenza. A tal proposito è importante il sequenziamento virale a fini terapeutici, attraverso uno screening rapido, che dovrebbe essere effettuato per ogni paziente risultato positivo al tampone molecolare per la rilevazione del SARS-CoV-2.

Inoltre, la sorveglianza genomica dei pazienti che ricevono anticorpi monoclonali per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere estesa al fine di ridurre al minimo il rischio di fallimento del trattamento e la trasmissione di varianti SARS-CoV-2 potenzialmente resistenti.

Oltre agli studi effettuati, anche il monitoraggio della resistenza agli mAb tra i nuovi mutanti è importante per decidere se interrompere alcuni degli mAb di nuova concezione o studiare diverse combinazioni, ad esempio possibili associazioni tra anticorpi monoclonali e antivirali.

Bibliografia

- [1] Hurt AC, Wheatley AK. Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses*. 2021; 13(4): 628.
- [2] Doggrell SA. Do we need bamlanivimab? Is etesevimab a key to treating Covid-19? *Expert Opin Biol Ther*. 2021; 21(11): 1359–1362.
- [3] Lloyd EC, Gandhi TN, Petty LA. Monoclonal Antibodies for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325(10): 1015.
- [4] Nathan R, Shawa I, De La Torre I, et al. A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infect Dis Ther*. 2021; 10(4): 1933-1947.
- [5] Singh DD, Sharma A, Lee HJ, et al. SARS-CoV-2: Recent Variants and Clinical Efficacy of Antibody-Based Therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 85.
- [6] Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, et al. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(2): 1-13.
- [7] Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370(6520): 1110-1115.
- [8] Chen J, Gao K, Wang R, et al. Revealing the Threat of Emerging SARS-CoV-2 Mutations to Antibody Therapies. *J Mol Biol*. 2021; 433(18).
- [9] Hoffmann M, Arora P, Groß R, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.248: Escape from therapeutic antibodies and antibodies induced by infection and vaccination. *BioRxiv* 2021.
- [10] https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=250&lingua=italiano (ultimo accesso il 10 marzo 2022).
- [11] Wang P, S Nair M, Liu L, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *BioRxiv*. 2021; 593(7857): 130-135.
- [12] Baum A, O Fulton B, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020; 369(6506): 1014–1018.
- [13] Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020; 9: 1.
- [14] Li Q, Nie J, Wu J, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell*. 2021; 184(9): 2362-2371.
- [15] Focosi D, Novazzi F, Genoni A, et al. Emergence of SARS-COV-2 Spike Protein Escape Mutation Q493R after Treatment for COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(10): 2728-2731.
- [16] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21(6): 382-393.
- [17] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> (ultimo accesso 10 marzo 2022).
- [18] Starr TN, Greaney AJ, Dingens AS, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep Med*. 2021; 2(4): 100255.
- [19] Pause in the Distribution of Bamlanivimab/etesevimab. <https://aspr.hhs.gov/COVID-19/Therapeutics/updates/Pages/important-update-25June2021.aspx> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [20] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021; 596(7871): 276-280.
- [21] Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, et al. Efficacy of Bamlanivimab/Etesevimab and Casirivimab/Imdevimab in Preventing Progression to Severe COVID-19 and Role of Variants of Concern. *Infect Dis Ther*. 2021; 10: 2479-2488.
- [22] EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab/imdevimab) | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [23] FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [24] Copin R, Baum A, Wloga E, et al. The monoclonal antibody combination REGN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in pre-clinical and human studies. *Cell*. 2021; 184(15): 3949-3961.
- [25] Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGN-COV® (casirivimab and imdevimab). <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [26] Rockett R, Basile K, Maddocks S, et al. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *N Engl J Med*. 2022; 386(15): 1477-1479.
- [27] Cheng Q, Chen J, Jia Q, et al. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging*. 2021; 13(18): 21866-21902.
- [28] Corti D, Purcell LA, Snell G, et al. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021; 184(12): 3086-3108.
- [29] McCallum M, Bassi J, De Marco A, et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science* 2021; 373(6555): 648-654.
- [30] AIFA. Uso degli anticorpi monoclonali per COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali> (ultimo accesso il 15 settembre 2022).
- [31] Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/emerging-variants/emerging-covid-19-variants/> (ultimo accesso il 10 marzo 2022).
- [32] EMA. Bamlanivimab and etesevimab for COVID-19: Withdrawal from the rolling review process. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/bamlanivimab-etesevimab-covid-19> (ultimo accesso il 10 marzo 2022).