



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

IMMUNOTERAPIA SOTTOCUTANEA: UTILIZZO DEI DATABASE DI FARMACOVIGILANZA COME STRUMENTO PER DIMOSTRARE LA SICUREZZA DEL PRODOTTO NELLA VITA REALE

Subcutaneous immunotherapy: the use of pharmacovigilance databases as a tool for demonstrating the product's safety in real life

Arianna Pisani, Franco Frati, Francesca Silvestri, Laura Marastoni

Progetto di stage svolto presso Lofarma SpA, Milano

Keywords

Subcutaneous
immunotherapy
Allergoid
Pharmacovigilance
Anaphylaxis
Real practice

Abstract

Background Allergen immunotherapy (AIT) is aimed at inducing tolerance to administered allergens, which persists also after discontinuation. Great concern has been aroused over the use of subcutaneous immunotherapy (SCIT) with whole extracts due to frequently reported events of anaphylactic reactions.

Methods In this pharmacovigilance study we assessed the safety of SCIT with Lais-in monomeric allergoids, using a safety database containing adverse reactions documented in real-practice post-marketing reports, for the period 2010-2020.

Results The results showed that from 2010 to 2020 more than 171,916 doses of Lais-in were administered, with only five adverse drug reactions reported. Non-serious effects were reported.

Conclusion Our results suggest that the carbomylated monomeric allergoid formulation is safe for patients receiving this therapy.

Introduzione

Immunoterapia specifica: da sublinguale a sottocutanea

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unico trattamento in grado di migliorare le condizioni del paziente nelle malattie allergiche IgE-mediate e può dare benefici clinici a lungo termine che possono persistere per anni dopo l'interruzione del trattamento [1]. Infatti, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) lo riconosce come l'unico trattamento in grado di "alleviare efficacemente le allergie e cambiare la qualità di vita del paziente". Scoperta nel 1911, adottando un approccio empirico, si è subito rivelata efficace attraverso iniezioni sottocutanee di un estratto di polline graminaceo in pazienti affetti da raffreddore da fieno [2].

Questa scoperta è stata sicuramente l'antesignana dell'attuale AIT. Infatti, nel 1964

fu pubblicato il primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sull'immunoterapia sottocutanea (SCIT) e poi, nel 1968, solo pochi studi dimostrarono che la SCIT aveva un grande potenziale nel modificare il decorso clinico dell'apparato respiratorio allergia [3, 4]. La SCIT è stata protagonista indiscussa anche nel campo dell'allergologia per oltre 70 anni ma, a causa della sua limitata praticità e del rischio di effetti sistemici, è stata progressivamente abbandonata e, negli anni '90, l'attenzione si è concentrata completamente sulla forma farmaceutica sublinguale [5]. Nell'immunoterapia sottocutanea, gli allergeni vengono iniettati dal medico a dosi crescenti fino alla dose massima, una volta alla settimana nella fase di induzione di 6-8 settimane. Successivamente, la terapia viene mantenuta una volta al mese per almeno tre anni. Nell'immunoterapia sublinguale, l'allergene viene lasciato per alcuni minuti sotto la lingua; una buona opzione terapeutica per i pazienti a cui non possono essere somministrate iniezioni dall'allergologo. Il vaccino va comunque assunto regolarmente ogni giorno all'inizio del trattamento e poi 3 volte a settimana per almeno 3 anni. Cresce ora la consapevolezza che la forma sottocutanea non può essere abbandonata del tutto in quanto è la forma che garantisce la migliore *compliance* del paziente in quanto somministrata direttamente dal medico.

Il progressivo abbandono dell'immunoterapia sottocutanea iniziò nel 1988, quando si registrarono venti casi di gravi effetti indesiderati. È stato però ora chiarito il ruolo svolto dal medico nell'immunoterapia sottocutanea e, soprattutto, la sua presenza e somministrazione della terapia. Infatti, l'immunoterapia sottocutanea specifica richiede che le iniezioni siano praticate da personale addestrato in ambienti ben attrezzati che permettano di gestire eventuali reazioni avverse sistemiche o reazioni anafilattiche. Gli eventi avversi sono rari se vengono prese le relative precauzioni durante la somministrazione dell'AIT. Condizioni mediche che aumentano il rischio di eventi avversi gravi legati alla terapia riguardano pazienti che soffrono di gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile, infarto, aritmia cardiaca significativa e non controllata, asma non controllato e uso di medicinali come beta-bloccanti o ACE-inibitori [6].

Il problema delle reazioni avverse gravi e talvolta fatali alla SCIT è stato ridotto in modo significativo ma non completamente superato. L'attenzione dovrebbe essere mantenuta alta per evitare il rischio di errori comunemente associati a gravi reazioni avverse alla SCIT [7].

Inoltre, lo sviluppo della nuova formulazione allergoide monomeric ha dimostrato la sua estrema sicurezza, anche attraverso altri studi sulla sicurezza della forma sublinguale [8].

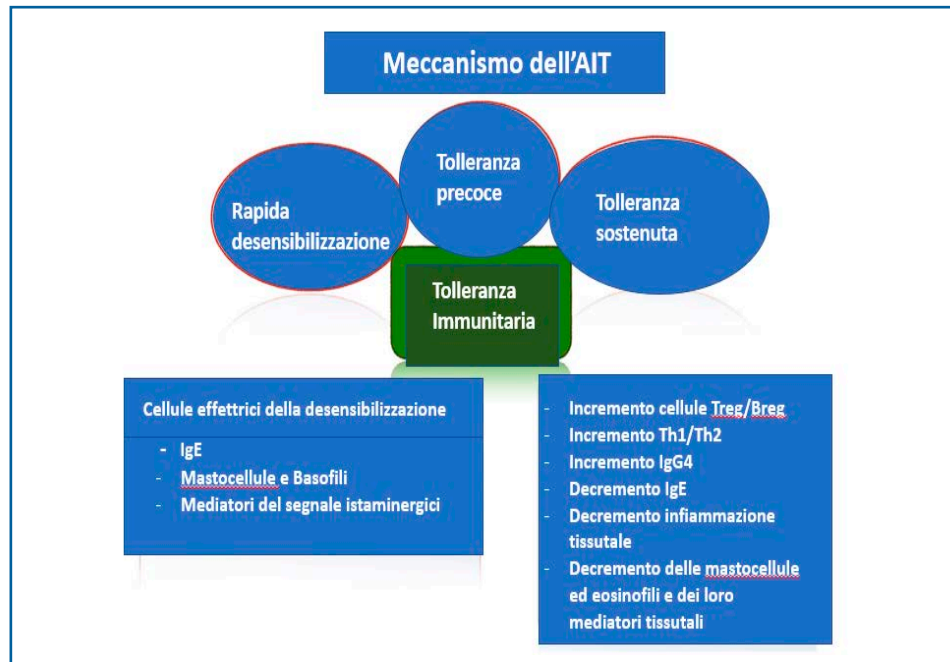
Meccanismo d'azione dell'AIT

L'approccio terapeutico elettivo per modificare la storia clinica del paziente è sicuramente l'immunoterapia specifica, che consente di riorientare il sistema immunitario in vista di eliminarne o ridurne la sensibilità.

La risposta immunitaria allergene-specifica coinvolge una serie di meccanismi complessi. Questi meccanismi includono le caratteristiche strutturali e quantitative dell'allergene, il tempo di esposizione e sicuramente la suscettibilità genetica del sistema immunitario. Un'efficace AIT attiva in sequenza diversi meccanismi (**Figura 1**), che idealmente si traducono in un miglioramento clinico multiforme. In base alla specifica immunotolleranza all'allergene e alla soppressione dell'infiammazione allergica, compaiono entro poche ore, a seconda della modalità di somministrazione adottata. L'AIT stimola la generazione dei linfociti T (Treg) e B (Breg) regolatori specifici per gli allergeni, la regolazione delle IgE e IgG4 allergene-specifiche e la determinazione della tolleranza immunitaria [9].

Si osservano riduzioni molto precoci della suscettibilità di mastociti e basofili alla degranolazione. I mediatori dell'anafilassi (istamina e leucotrieni) vengono rilasciati durante l'AIT senza indurre una risposta anafilattica sistemica. Sono stati proposti diversi meccanismi, come la sovraregolazione dei recettori dell'istamina di tipo 2 e la riduzione della funzione delle cellule effettrici, come riflesso dalla riduzione dell'espressione superficiale di CD63 stimolata dall'allergene. I cambiamenti iniziali nella sensibilità ai basofili predicono l'attenuazione dei sintomi con AIT. La tolleranza immunitaria provoca un graduale aumento del numero di cellule Treg e Breg e dei livelli

Figura 1 Desensibilizzazione rapida.



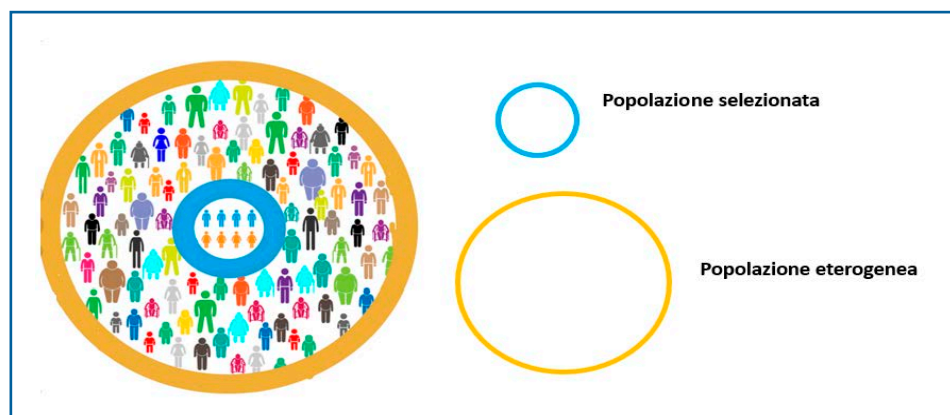
di anticorpi tolerogenici. La tolleranza a lungo termine indotta dall'AIT provoca cambiamenti nel compartimento delle cellule T e B della memoria, lo spostamento TH1/TH2 e la funzione delle cellule effettrici e strutturali. Modificata da [9].

Esistono diverse formulazioni farmaceutiche di immunoterapia allergene-specifica a partire da estratti nativi presenti in forma sublinguale e sottocutanea fino ad allergeni chimicamente modificati (allergoidi) presenti anche in forma sublinguale e sottocutanea.

Studi in real-life

La *Food and Drug Administration* (FDA), ha concentrato la sua attenzione sugli studi in *real life* e alle loro importanti evidenze denominate *Real World Evidence* (RWE). Ciò ha portato a definire linee guida come "sperimentazioni cliniche sull'uso e sui potenziali benefici o rischi di un medicinale derivato dall'analisi di RWE". RWE possono essere generati da diversi disegni di studio e analisi, inclusi, a titolo di esempio non limitativo, studi randomizzati, studi pragmatici e studi osservazionali (prospettici e/o retrospettivi) [10]. Questi studi possono essere utilizzati per ottenere informazioni sia sull'efficacia che sulla sicurezza dei medicinali. Questi studi sono stati condotti perché è stato spesso riscontrato che i risultati delle sperimentazioni cliniche non rappresentavano l'intera popolazione ma solo una parte molto piccola e selezionata della popolazione, in quanto utilizzano criteri di inclusione rigorosi definiti dal protocollo per

Figura 2 Schema riassuntivo degli studi in Real-Life.



identificare i pazienti idonei, il che significa applicabilità immediata degli effetti del trattamento studiato alla popolazione selezionata (**Figura 2**) [11].

Il cerchio esterno comprende la popolazione eterogenea di pazienti ammissibili per un determinato trattamento come routine. Questa popolazione è tipicamente arruolata in studi clinici e studi osservazionali. La cerchia ristretta comprende un piccolo sottogruppo di pazienti potenzialmente idonei che rappresentano una popolazione “selezionata” senza caratteristiche specifiche che potrebbero potenzialmente interferire con l’effetto del trattamento (confondimento). Questa sottopopolazione è tipicamente inclusa negli RCT (studi di efficacia). Modificata da [11].

Questi studi possono essere applicati al campo dell’immunoterapia. Sebbene gli RCT (*Randomized Clinical Trials*) siano considerati il *gold standard* per valutare l’efficacia del trattamento, uno dei principali limiti della maggior parte degli RCT sull’AIT è la loro breve durata (normalmente 12 mesi, inclusa una stagione pollinica), il reclutamento di pazienti e l’effetto placebo [12-14].

Diversi studi a lungo termine hanno dimostrato che l’efficacia dell’AIT nel prevenire l’insorgenza dell’asma allergico e delle nuove forme di sensibilizzazione correlate dipende dal periodo durante il quale viene utilizzata, con risultati positivi (es. modificazione della malattia) raggiunti solo dopo il completamento del ciclo di trattamento raccomandato della durata di almeno tre anni [15]. Tuttavia, gli studi RWE che utilizzano il database delle prescrizioni farmaceutiche suggeriscono che la persistenza dell’effetto del trattamento con immunoterapia specifica porta a una completa risoluzione della malattia.

Utilizzo dei Big Data negli studi di farmacovigilanza

La crescita delle tecnologie dell’informazione ha aumentato la capacità di raccogliere informazioni sui casi di farmacovigilanza [16]. I Big Data sono diventati un argomento estremamente diffuso nel settore sanitario, in cui si registra un aumento del volume di informazioni mediche informatizzate disponibili, ad esempio sotto forma di cartella sanitaria elettronica amministrativa o dati sulle indicazioni sanitarie (**Figura 3**) [17]. L’utilizzo dei Big Data soprattutto negli studi *post-marketing* si è rivelato estremamente importante. Un certo numero di eventi avversi non è stato riscontrato negli studi cli-

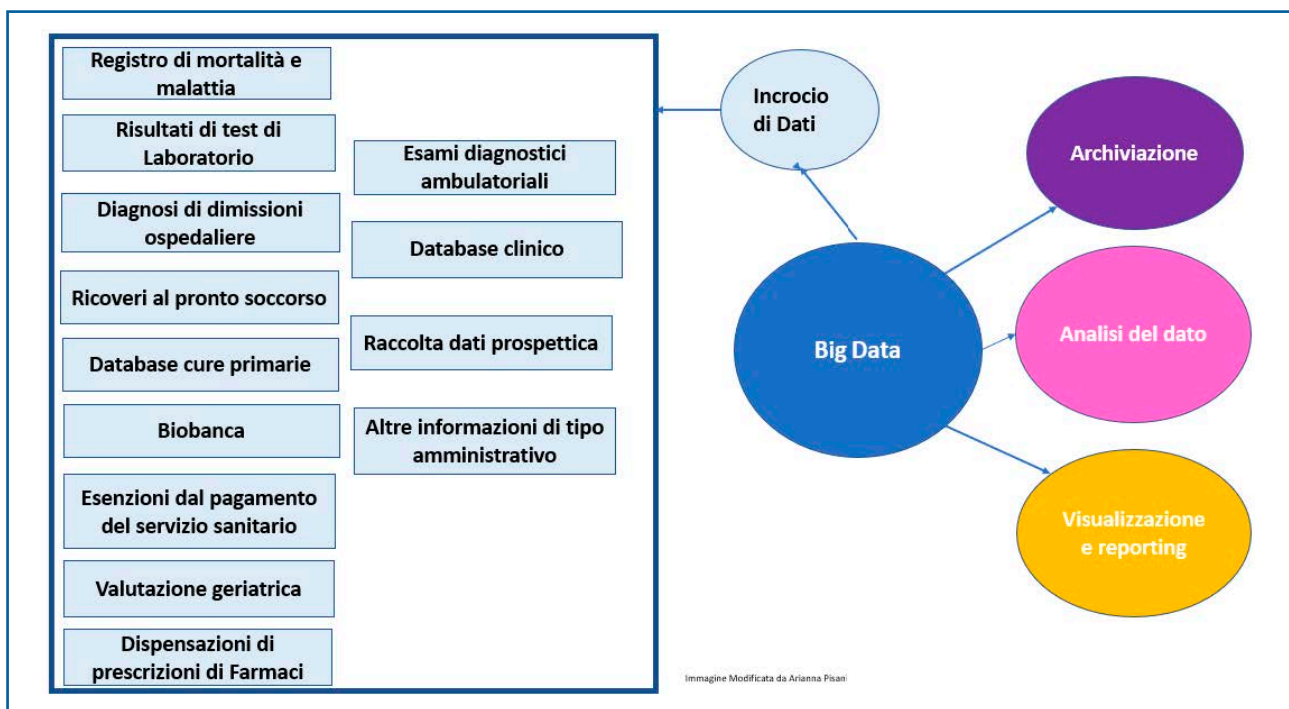


Figura 3 Componenti dei Big Data e azioni che possono essere intraprese con essi. Modificata da [17].

nici a causa del numero limitato di individui selezionati in uno studio clinico; è quindi necessario monitorare i medicinali dopo la loro immissione in commercio. In questo contesto, la farmacovigilanza aiuta a raccogliere, analizzare e diffondere segnalazioni di reazioni avverse al prodotto raccolte durante la fase *post-marketing* e le banche dati di farmacovigilanza devono essere utilizzate in questi studi [18].

I database di farmacovigilanza possono essere utilizzati per un'ampia varietà di studi osservazionali retrospettivi o studi del mondo reale [19]. È noto che, durante questa pandemia di COVID-19, i database di farmacovigilanza sono stati strumenti essenziali per monitorare le reazioni avverse ai vaccini anti-COVID [20]. Ciò dimostra che i database di farmacovigilanza sono strumenti essenziali, validati e ufficialmente riconosciuti per ottenere informazioni sulla sicurezza dei prodotti farmaceutici già in commercio. Anche in campo allergologico, le informazioni di sicurezza di seguito riportate sull'uso consolidato dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT) sono state ottenute estrapolando dati da un database di farmacovigilanza aziendale (*Safety Drugs* ©2021 *Max Application*).

Per questo progetto le informazioni sulle dosi somministrate sono state estrapolate dai dati di vendita del prodotto e di conseguenza da un calcolo del numero di pazienti esposti (questo criterio è indicato nei documenti di sicurezza aziendali, quali PSUR (*Periodic Safety Update Report*) e RMP (*Risk Management Plan*) presentati alle Autorità di regolamentazione).

Metodi

È stato utilizzato il database di farmacovigilanza di Lofarma, un database *web-based* validato (*SafetyDrugs*) per raccogliere, tracciare e riportare i dati di sicurezza provenienti spontaneamente da studi clinici e dalla sorveglianza *post-marketing*, in accordo con gli standard GCP e GVP. *SafetyDrugs* è un sistema, basato su un database Oracle, progettato per garantire la conformità ai requisiti normativi. Il sistema è stato sviluppato per essere conforme agli standard EudraVigilance. In particolare, l'attuale versione 6 di *SafetyDrugs*, entrata in vigore il 28/10/2019, è conforme al formato di file ICH E2B(R3).

È stata effettuata nel suddetto database una ricerca per tutte le ADR del prodotto *Lais - in* segnalati nel decennio 2010-2020. Le ADR sono state suddivise in base alla loro classificazione primaria per sistemi e organi, che indica la natura delle ADR segnalate durante la sorveglianza *post-marketing*. Le segnalazioni sono state classificate come gravi o non gravi, sulla base dei seguenti esiti: reazione pericolosa per la vita, reazione che richiede il ricovero in ospedale o il prolungamento della degenza ospedaliera, reazione che ha causato la morte del paziente, reazione che ha provocato un'anomalia congenita o difetto alla nascita, una reazione persistente che causa disabilità o incapacità significative o che richiede un'azione per prevenire disabilità o danni permanenti. Le ADR sono state scaricate tramite *Line Listing* per il decennio 2010-2020 e sono state quindi suddivise in base alla loro gravità e l'incidenza è stata calcolata di conseguenza. L'incidenza è stata calcolata come segue: l'esposizione del paziente è stimata sulla base del volume delle vendite mondiali di confezioni di prodotto finito vendute nel periodo di riferimento, e del dosaggio e della durata del trattamento approvati, considerando che ogni confezione è utilizzata da un singolo paziente e che alcuni pazienti continuano il trattamento per almeno 2-3 anni.

$$\text{Incidenza} = \frac{\text{numero di reazioni avverse (ADR)}}{\text{pazienti esposti nel periodo di riferimento}}$$

Nell'ambito dell'immunoterapia sottocutanea (*Lais in*), gli allergeni valutati sono stati:

- Polline delle graminacee (estratto di graminacee modificato chimicamente; principio attivo: estratto allergenico di graminacee, una miscela di 33% *Phleum pratense*, 33% *Holcus lanatus* e 33% *Poa pratensis*).
- Dermatophagoides (estratti di allergeni di acari della polvere modificati chimicamente; principio attivo: estratti di allergeni di acari della polvere domestica, una miscela di 50% di *Dermatophagoides pteronyssinus* e 50% *Dermatophagoides farinae*).

- Parietaria (estratto chimicamente modificato; principio attivo: una miscela di 50% *parietaria officinalis* e 50% *parietaria giudaica*).
- Oliva (*Olea europea modificata chimicamente* estratti di oliva).
- Olive+Grass (estratto di oliva modificato chimicamente ed estratto allergenico di graminacee chimicamente modificato; principio attivo: una miscela di *Olea europea*, *Phleum pratense*, *Holcus lanatus* e *Poa pratensis*).

Risultati

Sono state prescritte e somministrate più di 171.916 dosi di *Lais -in* (129.357 di *Lais -in Dermatophagoides*, 27.297 di *Lais -in Grass*, 14.930 di *Lais -in Parietaria*, 188 di *Lais -in Olive* e 144 di *Lais -in* nell'allergene dell'Olivo e delle Graminacee).

Dallo screening effettuato utilizzando la suddetta banca dati di farmacovigilanza sono state rilevate solo quattro reazioni avverse spontanee e tutte sono state classificate come non gravi. Dei quattro pazienti coinvolti, 2 erano bambini (di età inferiore a 18 anni, come riportato dall'OMS). Tutti i pazienti erano donne.

La **Tabella 1**, che descrive le reazioni avverse per sesso, età, tipo di allergene e dosi somministrate, evidenzia che le reazioni riportate nelle 4 segnalazioni spontanee di ADR sono state: sapore metallico, prurito agli occhi, prurito diffuso (nei pazienti in trattamento con *Lais -in* Graminacee e Parietaria), eritema, tosse e reazioni cutanee (nei pazienti in trattamento con acari della polvere *Lais -in* house). I pazienti in trattamento con *Lais -in* Graminacee hanno avuto una reazione durante la fase di induzione a 0,1 ml - 0,05 ml e 0,75 ml, due dei tre pazienti in trattamento con *Lais -in* house hanno avuto una reazione, uno a 0,1 ml e l'altro a 0,2 ml mentre non abbiamo informazioni sulla dose per il terzo paziente.

Tabella 1 Descrizione delle reazioni avverse per sesso, età, tipo di allergeni e dosi somministrate.

N. ADR	Paziente		Allergene	Tipo di reazione	Dose	Serietà
	Sesso	Età				
1	F	26	Estratto di polline di Graminacee	Sapore metallico Prurito agli occhi Prurito diffuso	0,1 mL/die 0,05 mL/die 0,75 mL/die	Non seria
2	F	8	Estratto di Acaro della Polvere	Orticaria Eritema	0,2 mL/die	Non seria
3	F	65	Estratto di Acaro della Polvere (allergoide carbamilato)	Tosse	Non Applicabile	Non seria
4	F	9	Estratto di Acaro della Polvere (allergoide carbamilato)	Reazione Cutanea	0,1 mL	NS

La **Tabella 2** mostra tutte le dosi somministrate, suddivise in dosi di *build-up* e di mantenimento in base ai vari allergeni. Il numero totale di dosi di accumulo è 20.889, in particolare 4.080 di *Lais -in* Graminacee, 2.319 di *Lais -in* Parietaria, 14.433 di *Lais -in* acaro della polvere, 30 di *Lais -in* Olivo e 27 di *Lais -in* Olivo and Graminacee. Il numero totale delle dosi somministrate nella fase di mantenimento è di 151.027, suddivise in 23.217 di *Lais -in* Graminacee, 12.611 di *Lais -in* Parietaria, 114.924 di *Lais -in* Acari della polvere, 158 di *Lais -in* Olivo e 117 di *Lais -in* Olivo + Graminacee.

Tabella 2 Dosi totali suddivise in base al tipo di allergene e alle dosi somministrate nelle fasi di *build-up* e mantenimento.

Allergene	Dose in fase di build up	Dose nella fase di mantenimento	Totale dosi
Polline di Graminacee	4.080	23.217	27.297
Polline di Parietaria	2.319	12.611	14.930
Acaro della Polvere	14.433	114.924	129.357
Polline d'Olivo	30	158	188
Polline d'Olivo + graminacee	27	117	144
TOTALE	20.889	151.027	171.916

Discussione

I rischi associati all'immunoterapia sottocutanea specifica (SCIT), in particolare per le reazioni anafilattiche, sono stati efficacemente eliminati dall'introduzione degli allergoidi monomerici carbammati in questa terapia [21]. Nel 2018, uno studio randomizzato, controllato con placebo ha valutato un allergoide con un preparato di polline di betulla adsorbito con idrossido di alluminio: durante la fase Bild-up (Consolidamento), il 50% dei pazienti trattati attivamente e il 29% dei pazienti trattati con placebo mostrava una sospetta ADR correlata al medicinale studiato. Le ADR più frequenti erano prurito, gonfiore o dolore al sito di iniezione, rinite e congiuntivite; nessuna ADR grave è stata considerata correlata al trattamento in studio. Tuttavia, è noto che l'ambiente rigorosamente controllato di studi randomizzati e controllati con placebo non è paragonabile all'attuale pratica AIT per stabilirne la *safety*. Infatti, in un recente studio di sicurezza su SCIT di 23,3 milioni di dosi, l'incidenza di reazioni gravi è stata di circa 1 su 1 milione di iniezioni, con un decesso registrato durante lo studio clinico [20].

Si può quindi affermare che, attraverso studi di pratica reale, è possibile analizzare un gran numero di casi soprattutto per quanto riguarda la sicurezza dei prodotti.

A seguito dei risultati di questo studio, si può affermare che la formulazione allergoide monomerica carbomilata è sicura per i pazienti che ricevono questa terapia. La possibilità di condurre uno studio di farmacovigilanza anche sulla forma sottocutanea è di fondamentale importanza per poter stabilire la sicurezza dell'allergoide monomerico nella pratica reale anche in questa forma.

La farmacovigilanza fornisce informazioni essenziali per la pratica clinica, consentendo ai medici di scegliere il trattamento più adatto ai propri pazienti. È quindi di fondamentale importanza che i medici riportino correttamente le reazioni avverse al fine di raccogliere dati statisticamente significativi.

Bibliografia

- [1] Arasi S, Corsello G, Villan A, et al. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44(1): 80.
- [2] Noon L, Cantab BC, et al. Prophylactic inoculation against hay fever. *Historical document. The Lancet*. 1911; 177(4580): 1572-1573.
- [3] Frankland AW. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *International Archives of Allergy Applied Immunology*. 1965; 28(1): 1-11.
- [4] Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study. *Pediatrics*. 1968; 42(5): 793-802.
- [5] Compalati E, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 52(5): 195-204.
- [6] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(3): 556-568.
- [7] Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss G, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021; 127(1): 64-69.
- [8] Compalati E, Incorvaia C, Urbano S, et al. The safety of carbamylated monomeric allergoids for sublingual immunotherapy. Data from a pharmacovigilance study. *Immunotherapy*. 2020; 12(3): 195-202.
- [9] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137(2): 358-368.
- [10] Bolisliis WR, Fay M, Kühler TC. Use of real-world data for new drug applications and line extensions. *Clinical Therapeutics*. 2020; 42(5): 926-938.
- [11] Paoletti G, Di Bona D, Chu D, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy*. 2021; 76(9): 2663-2672.
- [12] Roche N, Anzueto A, Anticevich S, et al. The importance of real-life research in respiratory medicine: manifesto of the Respiratory Effectiveness Group: Endorsed by the International Primary Care Respiratory Group and the World Allergy Organization. *European Respiratory Journal*. 2019; 54(3): 2-6.
- [13] Shiovitz TM, Wilcox CS, Gevorgyan L, et al. CNS sites cooperate to detect duplicate subjects with a clinical trial subject registry. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2013; 10(2): 17.
- [14] Gupta U, Verma M. Placebo in clinical trials. *Perspectives in Clinical Research*. 2013; 4(1): 49.
- [15] Cox LS. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: is 2-year treatment sufficient for long-term benefit? *JAMA*. 2017; 317(6): 591-593.
- [16] Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug Safety*. 2017; 30(7): 635-637.
- [17] Trifirò G, Sultana J, Bate A. From big data to smart data for pharmacovigilance: the role of healthcare databases and other emerging sources. *Drug Safety*. 2018; 41(2): 143-149.
- [18] Hussain R, Hassali MA. Current status and future prospects of pharmacovigilance in Pakistan. *Journal of pharmaceutical policy and practice*. 2011; 12(1): 1-3.
- [19] Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, et al. Uses of pharmacovigilance databases: an overview. *Therapies*. 2020; 75(6): 591-598.
- [20] Kim MS, Jung SY, Ahn JG, et al. Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *Journal of Medical Virology*. 2022; 94(3): 1085-1095