



## Newsletter numero 299 del 01.06.2021

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

### Sommario

- Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino BNT162b2, Comirnaty, (Pfizer/BioNTech) contro COVID-19 negli adolescenti
- Regimi terapeutici a base di Venetoclax per la leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria in un contesto di real-life: un'esperienza retrospettiva di un singolo centro
- Antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 in pazienti critici affetti da Covid-19
- Efficacia comparativa di dosi di aspirina nelle malattie cardiovascolari
- Revisione sistematica e metanalisi dell'efficacia e la sicurezza dei jakinib nell'artrite reumatoide.

### - **Dispositivi Medici in Evidenza** -

- Rischio di azioni di richiamo di dispositivi medici difettosi sottoposti ad autorizzazione ed approvazione 510(k) da parte della FDA prima della commercializzazione nel periodo 2008-2017

**Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino BNT162b2, Comirnaty, (Pfizer/BioNTech) contro COVID-19 negli adolescenti***A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Il vaccino COVID-19 contenente RNA messaggero (mRNA) BNT162b2, prodotto da Pfizer-BioNTech con il nome commerciale Comirnaty, è l'unico attualmente autorizzato sia negli Stati Uniti (dal 10 maggio 2021) sia nei paesi dell'UE (dal 28 Maggio 2021) per la prevenzione da COVID-19 anche nella popolazione di età compresa tra i 12 e i 16 anni. Sebbene generalmente nei bambini e negli adolescenti la malattia si manifesta con sintomi più lievi che nella popolazione adulta, la sintomatologia può tuttavia aggravarsi, specialmente nei pazienti con patologie di base. Oltretutto, gli adolescenti possono svolgere un ruolo chiave nella trasmissione di SARS-CoV-2. Pertanto, la vaccinazione in questa fascia di età può prevenire la malattia e contribuire all'immunità di gregge e al ritorno ad una vita sociale, oltre che alla didattica in presenza. In ultimo è da considerare che con l'aumentare del numero di persone anziane immunizzate, aumenta la percentuale delle persone più giovani con infezione da SARS-CoV-2.

È stato condotto uno studio clinico di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, in cieco, all'interno di uno studio di fase 1-2-3, il cui obiettivo è valutare sicurezza, immunogenicità e efficacia del vaccino a mRNA sviluppato da Pfizer-BioNTech, in persone sane di età pari o superiore a 12 anni.

Nello specifico, di seguito sono riportati i risultati delle analisi di confronto tra la coorte di adolescenti (di età compresa tra 12 e 15 anni) e quella dei giovani adulti (di età compresa tra 16 e 25 anni) in termini di sicurezza e di non inferiorità dell'immunogenicità del vaccino. I dati sono stati raccolti fino alla data del 13 marzo 2021. Nello studio sono stati inclusi adolescenti e giovani adulti degli Stati Uniti, sani o con una malattia preesistente stabile (epatite B, epatite C o infezione da HIV). È stata esclusa la popolazione con precedente diagnosi clinica o virologica di COVID-19 o infezione SARS-CoV-2, precedentemente vaccinati contro il coronavirus, con diagnosi di immunocompromissione o disturbo da immunodeficienza o trattamento con terapia immunosoppressiva (inclusi agenti citotossici e glucocorticoidi sistemici). I partecipanti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) a ricevere due iniezioni intramuscolari, ciascuna di 30 µg, di vaccino *Comirnaty* o di placebo (soluzione salina) a 21 giorni di distanza.

Relativamente all'obiettivo di sicurezza, i partecipanti sono stati osservati fino a 30 minuti dopo l'iniezione al fine di valutare la comparsa di reazioni immediate associate al vaccino; gli eventi di reattogenicità locali o sistemici sono stati registrati dai partecipanti in un diario elettronico fino a 7 giorni dopo ciascuna dose e, a prescindere dal diario, sono stati segnalati anche gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi fino a 1 mese dalla prima dose e a 6 mesi dalla seconda.

Allo scopo di valutare l'immunogenicità del vaccino sono stati eseguiti, prima della vaccinazione e un mese dopo la seconda dose, i test sierologici (test per gli anticorpi anti SARS-CoV-2 e test quantitativo per gli anticorpi neutralizzanti anti-RBD o test immunologico per gli anticorpi IgG diretto contro il legame S1) al fine di mostrare la non inferiorità della risposta immunitaria al vaccino tra i partecipanti della coorte di adolescenti rispetto a quella più adulta. La non inferiorità è stata valutata tra i partecipanti che non avevano evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 tramite il rapporto delle medie geometriche dei titoli neutralizzanti al 50% di SARS-CoV-2 tra le due coorti ad un mese dalla seconda dose. L'immunogenicità del vaccino è stata valutata nei partecipanti con e senza evidenza sierologica o virologica di precedente infezione da SARS-CoV-2. Gli endpoint corrispondenti erano la media geometrica dei titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 al basale (cioè, immediatamente prima di ricevere la prima dose) e un mese dopo la seconda dose e la variazione della media geometrica (*geometric mean fold rises*, GMFR) dei titoli anticorpali dal basale ad un mese dopo la seconda dose.

L'efficacia del vaccino è stata valutata come l'insorgenza ad almeno 7 giorni dalla seconda dose di COVID-19 accertata in tutti i partecipanti non precedentemente esposti all'infezione da SARS-CoV-2. Per tutta la durata dello studio è stata monitorata l'eventuale presenza di casi sospetti di COVID-19: se un partecipante sviluppava malattia respiratoria acuta, veniva eseguito il test per SARS-CoV-2.

Tra il 15 ottobre 2020 e il 12 gennaio 2021, 2260 adolescenti arruolati in 29 centro statunitensi sono stati randomizzati a ricevere iniezioni di vaccino (n= 1131) o di placebo (n= 1129). Più del 97% dei destinatari del vaccino ha ricevuto la seconda dose. Il 51% erano maschi, l'86% erano di etnia caucasica e il 12% ispanica o latina. Complessivamente, 1308 partecipanti (58%) hanno avuto almeno due mesi di follow-up dopo la seconda dose di vaccino.

In termini di sicurezza, in entrambe le coorti di età (12-15 anni e 16-25 anni), i vaccinati rispetto ai destinatari del placebo hanno riportato più eventi avversi locali e sistemici, generalmente di gravità da lieve a moderata che si sono risolti entro 1 o 2 giorni e con frequenze simili in entrambe le coorti di età. Come evento locale, nell'1,5% degli adolescenti e nel 3,4% dei giovani adulti è stato riportato "dolore grave al sito di iniezione" dopo una qualsiasi dose di vaccino. Cefalea e stanchezza sono stati gli eventi avversi sistemici più frequentemente riportati in entrambe le coorti di età; le forme più gravi sono state segnalate più frequentemente nella coorte dei giovani adulti. La febbre (temperatura corporea orale  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) si è verificata dopo la seconda dose di vaccino nel 20% dei soggetti più giovani e nel 17% dei soggetti più grandi; di conseguenza l'uso di antipiretici è stato leggermente più frequente tra gli adolescenti che tra i giovani adulti (37% vs. 32% dopo la prima dose; 51% vs. 46% dopo la seconda dose). In generale, gli eventi sistemici sono stati riportati più frequentemente dopo la seconda dose.

L'interruzione del ciclo vaccinale è stata segnalata in un vaccinato nella coorte degli adolescenti a causa di iperpiressia (temperatura corporea  $> 40^{\circ}\text{C}$ ) che si è risolta in due giorni e di un vaccinato nella coorte dei giovani adulti a causa di forti dolori al sito di iniezione e cefalea correlati al vaccino, risolti entrambi in un giorno. La linfoadenopatia è stata segnalata in 9 su 1131 vaccinati (0,8%) e in 2 su 1129 destinatari di placebo (0,2%) tra gli adolescenti e in 1 su 536 vaccinati (0,2%) e in nessun destinatario di placebo tra i giovani adulti. Sono stati segnalati due casi di appendicite, in un vaccinato tra i giovani adulti e in un destinatario di placebo tra gli adolescenti. Non sono stati osservati casi di trombosi o eventi avversi di ipersensibilità o anafilassi correlata al vaccino né casi di decesso.

Negli adolescenti la risposta immunitaria al vaccino non è stata inferiore a quella osservata nei giovani adulti. Il rapporto tra le medie geometriche del titolo anticorpale dopo vaccino negli adolescenti rispetto ai giovani adulti ad un mese dalla seconda dose era di 1,76 (IC 95%: 1,47-2,10), soddisfacendo il criterio di non inferiorità. Tra tutti i partecipanti, indipendentemente dall'evidenza sierologica di una precedente infezione da SARS-CoV-2, la media geometrica del titolo anticorpale ad un mese dalla seconda dose di vaccino era 1283,0 nella coorte degli adolescenti e di 730,8 nella coorte più adulta. Le corrispondenti medie geometriche dei titoli anticorpali nei soggetti che avevano ricevuto il placebo erano 15,1 e 10,7. Sono stati osservati aumenti sostanziali del titolo neutralizzante del 50% rispetto al basale, con GMFR dal basale a 1 mese dopo la seconda dose di 118,3 tra gli adolescenti e di 71,2 tra i giovani adulti. I corrispondenti GMFR tra i destinatari del placebo erano 1,4 e 1,1.

Tra i 1983 adolescenti, valutabili e senza nessuna evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, non è stato osservato nessun caso di COVID-19 ad almeno 7 giorni dalla seconda dose tra i vaccinati e 16 casi tra i destinatari del placebo, corrispondente ad un'efficacia del vaccino del 100% (IC 95%: 75,3-100). La stessa efficacia del 100% (IC 95%: 78,1-100) è stata osservata a prescindere da una eventuale precedente infezione. L'efficacia dopo la prima dose è stata del 75% (IC 95%: 7,6-95,5; 3 casi dopo 11 giorni dalla prima dose del vaccino vs 12 casi tra i riceventi placebo).

Lo studio ha evidenziato che il vaccino Comirnaty, sviluppato da Pfizer/BioNTech, negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 15 anni) ha prodotto una risposta immunitaria maggiore rispetto ai giovani adulti ed è risultato altamente efficace contro lo sviluppo della malattia COVID-19, a fronte di un profilo di sicurezza favorevole.

**Parole chiave:** vaccino BNT162b2, efficacia, immunogenicità, sicurezza, adolescenti

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da BioNTech e Pfizer.

#### Riferimento bibliografico

Frenck RW, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021 May, 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456

**Regimi terapeutici a base di Venetoclax per la leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria in un contesto di real-life: un'esperienza retrospettiva di un singolo centro**

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La leucemia mieloide acuta (LMA) recidivante/refrattaria (R/R) è una malattia in gran parte non curabile, a causa della mancanza di strategie terapeutiche standardizzate ed efficaci, che si traducono in outcome complessivamente infausti. L'unica opzione curativa per i pazienti è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplantation) che è applicabile solo in una frazione di pazienti a causa della scarsa efficacia e dell'elevata tossicità dei regimi chemioterapici. Recentemente, alcuni studi clinici sono stati focalizzati su agenti "a bersaglio molecolare" (es. quizartinib, gilteritinib) con profili di tossicità relativamente favorevoli in pazienti affetti da LMA R/R. Venetoclax (VEN, inibitore di bcl-2), in combinazione con agenti ipometilanti o citarabina a basso dosaggio, ha prodotto risultati positivi per le LMA di nuova diagnosi, mentre il suo ruolo nella malattia R/R non è ancora ben definito.

Vista la recente uscita di piccoli studi retrospettivi che hanno valutato i risultati di pazienti con LMA R/R trattati con VEN come agente singolo o in combinazione con altri agenti convenzionali, riportando risultati complessivamente incoraggianti, in questo studio sono stati analizzati retrospettivamente gli esiti clinici di 47 pazienti con LMA R/R trattati con VEN tra Marzo 2018 e Dicembre 2020 presso l'Azienda Ospedaliera di Careggi, valutando l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Sono stati analizzati retrospettivamente i risultati di pazienti adulti (>18 anni) con LMA nel contesto di recidiva (prima ricaduta, successiva ricaduta oppure qualsiasi ricaduta post-HSCT) o fallimento di induzione primaria (PIF, Primary Induction Failure), o che sono stati trattati consecutivamente con VEN in combinazione con azacitidina (AZA), decitabina (DAC) o citarabina a basse dosi. La ricaduta è stata definita come presenza di blasti nel midollo osseo (BM) superiore al 5% dopo che era stata documentata una remissione completa, mentre la recidiva extramidollare è stata definita come la presenza di infiltrazione di blasti confermata istologicamente al di fuori del BM in un paziente che aveva precedentemente raggiunto una remissione completa. PIF è stata definita come la persistenza della malattia nel midollo osseo (> 5% di blasti) o nei siti extramidollari dopo un ciclo di induzione standard e un regime di salvataggio basato su citarabina ad alto dosaggio (HiDAC) o dopo un singolo ciclo di HiDAC intensificato. Per essere eleggibili all'inclusione nella coorte di studio, tutti i pazienti dovevano aver ricevuto almeno un ciclo completo di trattamento con almeno una singola valutazione della risposta.

I regimi a base di VEN sono stati somministrati alla dose di 400 mg/die con un incremento dose (100-200-400 mg) in 3 giorni nel ciclo 1. Inizialmente, il farmaco è stato somministrato giornalmente in cicli di 28 giorni (livello di dose 1); a causa della crescente evidenza di un'eccessiva mielosoppressione correlata al trattamento, la finestra di esposizione è stata ridotta a 21 giorni durante il primo ciclo e 21 o 14 giorni durante i cicli successivi (livello di dose 2). In caso di citopenie gravi che si verificavano nonostante il programma di somministrazione ridotto, sono state consentite ulteriori riduzioni a 10 o anche 7 giorni di trattamento (livello di dose 3). È stato eseguito un aspirato di BM per escludere la persistenza della malattia prima di qualsiasi riduzione della dose in ciascun paziente. L'uso off-label di VEN è stato autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) "Fondo 5%". AZA è stata somministrata alla dose di 75 mg/mq/die per via sottocutanea con uno schema di 7 giorni (pazienti ricoverati) o 5+2 (pazienti ambulatoriali). DAC è stata somministrata a 20 mg/mq/die per via endovenosa per cinque giorni consecutivi. Sia AZA che DAC sono state somministrate in cicli di 28 giorni, mentre citarabina a bassa dose (LDAC) è stata somministrata a 20 mg/mq/die per via sottocutanea per 7 o 10 giorni. I cicli LDAC sono stati ripetuti a intervalli di 28 giorni o come clinicamente indicato, mentre la profilassi con posaconazolo è stata somministrata in base alla decisione dei medici ed i pazienti post-HSCT solitamente hanno

ricevuto una profilassi aggiuntiva con aciclovir e trimetoprim/sulfametossazolo ed eventuale supporto di filgrastim.

L'85% dei pazienti analizzati aveva una diagnosi di LMA de novo, mentre il 15% dei pazienti aveva LMA secondaria. L'età media era di 56 anni (33-74), mentre il 42% aveva un'età  $\geq 60$  anni ed il 10% un'età  $\geq 70$  anni al momento dell'inizio della terapia con VEN. Il 23% dei pazienti sono stati trattati per malattia refrattaria primaria. Nella coorte PIF, i trattamenti precedenti includevano un singolo ciclo di induzione intensificata (idarubicina 12 mg/mq/die per 3 giorni + citarabina 2000 mg/mg/die per 4 giorni), combinazione di induzione standard (3+7 con o senza midostaurina) e salvataggio basato su HiDAC (n = 8) e linee di salvataggio multiple tra cui HiDAC e regime a base di clofarabina (n = 1). Il 23% dei soggetti, sono stati trattati per recidiva dopo HSCT, mentre tutti i pazienti tranne uno hanno ricevuto regimi di condizionamento mieloablativo. Il 6,4% dei pazienti ha ricevuto HSCT con malattia attiva, mentre il 4,25% ha avuto una recidiva extramidollare. Nella coorte post-HSCT, il farmaco partner per VEN era AZA in nove casi e DAC in due. Un paziente aveva precedentemente ricevuto infusioni di linfociti da donatori. Il 54% dei soggetti in studio, è stato trattato per la prima o seconda ricaduta di AML. La chemioterapia di prima e seconda linea (regimi di induzione, consolidamento e reinduzione) era omogenea, poiché la differenza principale consisteva nell'uso di un regime di induzione intensificato soprattutto in pazienti più giovani. I pazienti FLT3-ITD o TKD positivi hanno ricevuto regimi contenenti midostaurina. Un paziente FLT3-ITD positivo ha ricevuto gilteritinib nella prima ricaduta prima del trattamento con VEN dopo la progressione della malattia. Le differenze nella scelta del farmaco partner tra le tre diverse impostazioni erano principalmente attribuibili a limitazioni di prescrizione off-label basate sulla politica locale. A livello globale, il 51% dei pazienti è stato trattato prospettando il successivo trapianto (ITT, intention-to-transplant); l'età mediana era significativamente più bassa nel gruppo ITT (54 anni; 33-66) rispetto al gruppo non-ITT (57 anni, 37-74;  $p=0,041$ ); i pazienti di età superiore a 70 anni sono stati tutti assegnati al gruppo non-ITT.

Tutte le remissioni complete (CR) si sono verificate invariabilmente durante le prime sei settimane di trattamento. Lo stato di negatività della malattia minima residua (MRD) è stato raggiunto dal ciclo 2 nel caso di pazienti sottoposti a monitoraggio basato su citometria a flusso e dal ciclo 3 nei pazienti con NPM1 mutata sottoposti a monitoraggio basato su RT-qPCR. Non sono stati osservati casi di negatività MRD molecolare tra i pazienti positivi a CBFB/MYH11 e RUNX1/RUNX1T1. I tassi di risposta clinica differivano significativamente tra le tre diverse impostazioni (ricidiva: 18/25, 72%; PIF: 6/11, 54%; post-HSCT: 2/11, 18%;  $p=0,02$ ) e il tasso di remissioni complete in HSCT-naïve pazienti era del 66% (24/36). Al contrario, lo stato mutazionale di NPM1 e FLT3, la presenza di caratteristiche citogenetiche ad alto rischio e la scelta del farmaco partner per VEN non hanno avuto alcun impatto sulla probabilità di raggiungimento della CR. Inoltre, è stato dimostrato che l'età superiore a 60 anni ha un impatto favorevole sul tasso di remissione completa (età > 60: 15/20, 75%; età < 60: 11/27, 41%;  $p=0,017$ ). Nell'analisi multivariata, sia l'età > 60 anni che il precedente HSCT hanno influenzato in modo indipendente la probabilità di raggiungimento della CR (odds ratio, 1,87; 0,26;  $p=0,005$ ;  $p=0,003$ ).

La sopravvivenza libera da malattia (DFS, Disease Free Survival) per l'intera coorte di pazienti con CR (n = 26) è stata di 10,6 mesi. La sopravvivenza libera da eventi (EFS, Events Free Survival) per l'intera coorte (n = 47) è stata di 4,5 mesi. È interessante notare che il tasso di eventi precoci di EFS che riflettono la refrattarietà alla malattia era indipendente dalle caratteristiche citogenetiche ad alto rischio. Al contrario, il gruppo a rischio molecolare ha influenzato la durata dell'EFS in modo statisticamente significativo (gruppo 1, mediana non raggiunta; gruppo 2, 1,0 mesi; gruppo 3, 6,4 mesi,  $p=0,003$ ). In particolare, lo stato FLT3-ITD di per sé ha mantenuto un impatto significativo sull'EFS mediano (ITD positivo, 2,6 mesi; ITD negativo, 6,2 mesi;  $p=0,033$ ). Nell'analisi multivariata, la positività FLT3-ITD era l'unico fattore che influenzava in modo indipendente l'EFS ( $p=0,045$ ).

La sopravvivenza globale (OS, overall survival) è stata di 10,7 mesi. La citogenetica ad alto rischio non ha mostrato un impatto sulla durata di OS. Al contrario, il gruppo a rischio molecolare ha avuto un impatto significativo sull'OS (gruppo 1, mediana non raggiunta; gruppo 2, 2,3 mesi; gruppo 3, 10,7 mesi;  $p=0,02$ ).

Nel gruppo ITT, 13/24 pazienti (54%) sono stati sottoposti con successo all'HSCT; l'impossibilità di procedere all'HSCT era dovuta esclusivamente alla refrattarietà alla malattia.

Al momento del cutoff dei dati, 23/47 pazienti erano ancora vivi; il follow-up mediano per l'intera coorte è stato di 10,7 mesi (0,8-30).

Nonostante la natura retrospettiva di questo studio (suo principale limite), i dati riportati sostengono l'efficacia e la sicurezza dei regimi basati su VEN in LMA R/R senza mutazioni FLT3-ITD, mettendo in discussione il paradigma in cui una maggiore efficacia è invariabilmente associata a una maggiore tossicità. Questi risultati possono avere implicazioni per l'attuale gestione dei pazienti con LMA R/R e meritano sicuramente un'ulteriore esplorazione in un contesto prospettico.

**Conflitti d'interesse:** Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse

**Riferimenti bibliografici:**

Piccini M, Pileri S, Merlini M, Grieco P, Scappini B, Bencini S, et al. Venetoclax-Based Regimens for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia in a Real-Life Setting: A Retrospective Single-Center Experience. *J Clin Med* 2021;10:1684. <https://doi.org/10.3390/jcm10081684>.

**Antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 in pazienti critici affetti da Covid-19**

*Dott.ssa Liberata Sportiello*

A livello mondiale sono stati segnalati più di 112 milioni di casi di Covid-19, con più di 2,49 milioni di morti. Solo i glucocorticoidi sembrano poter migliorare la sopravvivenza dei pazienti gravemente malati e il beneficio derivante da tali farmaci nei pazienti critici avvalorava il concetto che una eccessiva risposta infiammatoria dell'ospite è responsabile della gran parte delle forme gravi della malattia e delle morti da Covid-19.

L'interleuchina-6 viene rilasciata in risposta all'infezione e stimola le vie infiammatorie come parte della risposta della fase acuta. Tocilizumab e sarilumab sono anticorpi monoclonali che inibiscono i recettori dell'interleuchina-6 sia di membrana che solubili e sono impiegati per trattare condizioni infiammatorie, come l'artrite reumatoide, la sindrome da rilascio di citochine (tempesta citochinica) a seguito di terapie CAR-T (a base di cellule T esprimenti un recettore chimero per antigene" (tocilizumab).

Sebbene il loro impiego clinico sia stato descritto nei pazienti con Covid-19, fino ad oggi gli studi randomizzati e controllati, che sono stati condotti, hanno dato in gran parte risultati negativi, e quelli con dati confortanti hanno mostrato una diminuzione del rischio di ventilazione meccanica, ma nessun effetto sulla mortalità.

Alla luce di ciò, è di seguito presentato lo studio clinico che ha valutato l'efficacia di tocilizumab e sarilumab sulla sopravvivenza in pazienti critici affetti da Covid-19 nello studio randomizzato per polmonite acquisita in comunità mediante l'uso di una piattaforma adattabile multifattoriale integrata (REMAP-CAP).

Lo studio REMAP-CAP è uno studio internazionale basato sull'uso di una piattaforma internazionale e adattabile progettata per determinare strategie di trattamento efficaci per pazienti con polmonite grave in contesti sia pandemici che non pandemici. I pazienti idonei per lo studio su piattaforma vengono valutati per l'idoneità ad essere potenzialmente sottoposti a randomizzazione a più interventi su più domini. Un "dominio" copre una area terapeutica comune (ad esempio, terapia antivirale) e contiene due o più interventi (compreso il controllo; ad esempio, "no antivirale"). I pazienti vengono assegnati in modo casuale ad un intervento in ogni dominio per il quale sono idonei. Lo studio REMAP-CAP è definito da un protocollo principale ("core") con appendici individuali per ogni dominio, per ogni gestione regionale e per adattamenti in caso di una pandemia dichiarata.

I pazienti in condizioni critiche, di età pari o superiore a 18 anni, con sospetto clinico o microbiologico confermato di Covid-19, ammessi in un'unità di terapia intensiva (TI) e con assistenza respiratoria o cardiovascolare sono stati classificati come pazienti affetti da malattia grave e sono stati ritenuti idonei per l'iscrizione al dominio "Immunoterapia nel Covid-19".

L'assistenza respiratoria è stata definita come ventilazione meccanica invasiva o non invasiva, includendo cannule nasali ad alto flusso se la portata era superiore a 30 litri al minuto e la frazione di ossigeno inspirato superiore a 0,4; mentre il monitoraggio cardiocircolatorio è stato definito come un'infusione endovenosa di un qualsiasi farmaco con azione vasopressoria o inotropica. I pazienti sono stati esclusi se vi era la supposizione che la morte era imminente in mancanza di piena assistenza o se avevano partecipato allo studio REMAP-CAP nei precedenti 90 giorni. I pazienti dovevano essere arruolati entro 24 ore dopo assistenza d'organo in terapia intensiva.

Il dominio "Immunoterapia nel Covid-19" includeva cinque interventi: due antagonisti del recettore dell'interleuchina-6, tocilizumab e sarilumab; un antagonista del recettore dell'interleuchina-1, anakinra; interferone beta-1a; e controllo (non immuno-modulazione).

Tocilizumab, alla dose di 8 mg per chilogrammo di peso corporeo effettivo (fino a un massimo di 800 mg), veniva somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora; questa dose poteva essere ripetuta da 12 a 24 ore dopo a discrezione del medico in caso di miglioramento clinico insufficiente. Sarilumab, alla dose di 400 mg, è stato somministrato come infusione endovenosa una sola volta.

L'outcome primario era il numero di giorni liberi da assistenza respiratoria e d'organo cardiovascolare fino al giorno 21. In questo outcome ordinale composito, a tutti i decessi intraospedalieri è stato assegnato il peggior risultato (-1). Tra i sopravvissuti, i giorni liberi da assistenza respiratoria e cardiovascolare sono stati calcolati fino al giorno 21, in modo tale che ad un numero più alto corrispondesse un recupero più rapido. Come da precedenti evidenze, 1,5 giorni è stato considerato la minima differenza clinicamente importante.

Lo studio REMAP-CAP utilizza un disegno bayesiano senza una dimensione massima del campione. Vengono effettuate analisi periodiche ad interim e randomizzazione continua, adattabile alla risposta con assegnazione preferenziale agli interventi che appaiono più favorevoli, finché i criteri statistici predefiniti non siano soddisfatti. L'analisi primaria è stata condotta su tutti i pazienti con malattia grave assegnati in modo casuale a qualsiasi dominio fino al 19 novembre 2020.

Il primo paziente con Covid-19 è stato arruolato nello studio REMAP-CAP il 9 marzo 2020 e il primo paziente sottoposto a randomizzazione nel dominio "Immunoterapia nel Covid-19" il 19 aprile, non appena il tocilizumab è diventato disponibile. Sarilumab è diventato disponibile solo il 20 giugno. Sulla base di un'analisi intermedia del 28 ottobre, il comitato per il monitoraggio indipendente dei dati e della sicurezza riportava che il tocilizumab aveva soddisfatto i criteri statistici per efficacia (probabilità a posteriori:99,75%; odds ratio (OR):1,87; intervallo al 95%:da 1,20 a 2,76).

Nel periodo considerato, 2046 pazienti che avevano una malattia grave erano stati sottoposti a randomizzazione in almeno un dominio REMAP-CAP e 895 erano stati sottoposti a randomizzazione nel dominio "Immunoterapia nel Covid-19" (366 sono stati assegnati a tocilizumab, 48 a sarilumab, 412 al controllo e 69 ad altri interventi all'interno del dominio) in 113 siti diversi di sei paesi. Successivamente 30 pazienti hanno ritirato il consenso. Dopo una successiva analisi intermedia, il comitato per il monitoraggio indipendente dei dati e della sicurezza riportava che il sarilumab aveva soddisfatto i criteri statistici per efficacia e, quindi, venivano riportati anche questi risultati.

Le caratteristiche di base erano bilanciate tra i diversi gruppi di intervento ed erano tipiche di una popolazione di malati critici con Covid-19. Tutti tranne 3 pazienti hanno ricevuto assistenza respiratoria al momento della randomizzazione, compreso l'ossigeno attraverso cannule nasali con flusso elevato (29%), ventilazione non invasiva (42%) e ventilazione meccanica invasiva (29%). La maggior parte dei pazienti (707) è stata arruolata dopo il 17 giugno e l'annuncio dei risultati con desametasone dello studio RECOVERY; di questi pazienti, il 93% (610 su 654) erano trattati con glucocorticoidi al momento dell'arruolamento o entro le 48 ore successive. Dei 158 pazienti reclutati prima del 17 giugno, 107 sono stati sottoposti a randomizzazione nel dominio "Corticosteroide" all'interno dello studio REMAP-CAP, con 41 assegnati ad un ciclo di 7 giorni di idrocortisone, 39 a idrocortisone shock-dipendente e 27 senza idrocortisone. È stato registrato l'uso di remdesivir in 265 su 807 pazienti (33%).

Nel gruppo tocilizumab, il 92% dei pazienti ha ricevuto almeno una dose e il 29% una seconda dose a discrezione del medico curante. Nel gruppo sarilumab, il 90% dei pazienti ha ricevuto il farmaco assegnato. Nel gruppo di controllo, il 2% dei pazienti ha ricevuto uno dei farmaci immunomodulanti al di fuori del protocollo di sperimentazione.

Il numero mediano di giorni senza assistenza d'organo era 10 (intervallo interquartile, da -1 a 16) nel gruppo tocilizumab, 11 (intervallo interquartile, da 0 a 16) nel gruppo sarilumab e 0 (intervallo interquartile, da -1 a 15) nel gruppo di controllo. Gli OR aggiustati mediani (modello primario) erano 1,64 (intervallo credibile al 95%, da 1,25 a 2,14) per tocilizumab e 1,76 (intervallo di credibilità 95%, da 1,17 a 2,91) per sarilumab rispetto al controllo, determinando una probabilità a posteriori di superiorità rispettivamente di oltre il 99,9% e del 99,5%.

La mortalità intraospedaliera nell'insieme dei gruppi trattati con antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 era del 27% (108 pazienti su 395), rispetto al 36% (142 su 397 pazienti) nel gruppo di controllo. Gli OR aggiustati mediani per la sopravvivenza intraospedaliera erano 1,64 (intervallo credibile al 95%, da 1,14 a 2,35) per tocilizumab e 2,01 (intervallo credibile al 95%, da 1,18 a 4,71) per sarilumab rispetto al controllo, determinando una probabilità a posteriori di superiorità rispettivamente del 99,6% e del 99,5%. I risultati delle analisi di sensibilità erano coerenti con quelli dell'analisi primaria. Le stime dell'effetto di trattamento nei pazienti esposti a tocilizumab o sarilumab e glucocorticoidi in combinazione erano superiori alle stime per qualsiasi intervento da solo, e l'interazione stimata tra gli antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 e i glucocorticoidi era additiva e leggermente sinergica, ma con sostanziale variabilità. Tocilizumab e sarilumab sono risultati efficaci in tutti gli outcome secondari, inclusa la sopravvivenza a 90 giorni, il tempo tra la terapia intensiva e la dimissione ospedaliera e il miglioramento secondo la scala ordinale dell'OMS al giorno 14. Nove eventi avversi gravi sono stati segnalati nel il gruppo tocilizumab, compresa una infezione batterica secondaria, cinque eventi di sanguinamento, due eventi cardiaci e un deterioramento della vista. Undici eventi avversi gravi sono stati segnalati nel gruppo controllo, inclusi quattro eventi di sanguinamento e sette trombosi. Non sono stati riportati eventi avversi gravi nel gruppo sarilumab.

Lo studio REMAP-CAP ha evidenziato che nei pazienti critici affetti da Covid-19, gli antagonisti del recettore dell'interleuchina-6, tocilizumab e sarilumab, sono entrambi efficaci rispetto all'attuale standard di cura, che include glucocorticoidi nella maggior parte dei pazienti (>80%). In tali pazienti, infatti, sembrano migliorarne gli esiti, inclusa la sopravvivenza.

Secondo gli autori, questo studio dovrebbe essere confrontato con altri condotti con gli antagonisti del recettore dell'interleuchina-6 nei pazienti con Covid-19. Molti studi precedenti includevano pazienti malati meno gravi o erano stati esclusi quelli ricoverati con assistenza respiratoria. In questi studi, nessuna evidenza chiara suggeriva che tocilizumab fosse efficace nel prevenire la progressione della malattia, e non era stato riscontrato alcun beneficio rispetto alla sopravvivenza. In questo studio è stato osservato un tempo più breve per il miglioramento clinico e una minore mortalità sia con tocilizumab che con sarilumab rispetto al controllo. È, quindi, possibile che il massimo beneficio clinico derivante dall'inibizione dell'interleuchina-6 (cioè, miglioramento della sopravvivenza) si osservi nei pazienti più gravemente ammalati con Covid-19, che sono a più alto rischio di morte. Tuttavia, è importante notare che in tale studio, i pazienti dovevano essere arruolati entro 24 ore dall'inizio dell'assistenza d'organo in terapia intensiva. Questo può essere un fattore importante per massimizzare l'efficacia: trattare precocemente i pazienti critici, mentre qualsiasi disfunzione d'organo in corso può essere più reversibile. È stata espressa preoccupazione per la somministrazione di farmaci immunomodulanti, come tocilizumab e sarilumab, a pazienti in condizioni critiche a causa dell'infezione con un nuovo virus. Tuttavia, in tutti gli studi condotti fino ad oggi, non vi è stato nessun aumento di incidenza di gravi eventi avversi.

Il disegno pragmatico ed internazionale dello studio REMAP-CAP indica che i risultati ottenuti sono probabilmente generalizzabili ad una popolazione con Covid-19 più ampia, sebbene lo standard dell'assistenza possa variare nelle unità di terapia intensiva e nel tempo. Tale studio ha diversi limiti. Tale studio è stato condotto in aperto, ma è improbabile che la consapevolezza dell'assegnazione dell'intervento terapeutico influenzi la componente di mortalità dell'outcome primario. I risultati dello studio qui presentati sono solo preliminari e mancano alcuni dati, tra cui 11 esiti. Alcuni pazienti restano ricoverati in ospedale, quindi, i risultati a lungo termine possono differire da quelli a breve termine. Inoltre, dato che lo studio ha un disegno bayesiano, i risultati dipendono dal complesso modello statistico utilizzato che potrebbe non essere familiare a molti medici. Il disegno multifattoriale permette, peraltro, di valutare più interventi simultaneamente, fornendo risultati più efficienti e quantificando potenziali interazioni farmacologiche.



**Parole chiave:** antagonisti del recettore dell'interleuchina-6, tocilizumab, sarilumab, Covid-19, pazienti critici

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato supportato dall' European Union [FP7-HEALTH-2013-INNOVATION: the Platform for European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics (PREPARE) consortium] e dal Horizon 2020 research and innovation program: the Rapid European Covid-19 Emergency Researchresponse (RECOVER) consortium.

Roche Products e Sanofi hanno supportato la sperimentazione attraverso la somministrazione di tocilizumab e sarilumab nel Regno Unito.

**Riferimento bibliografico:**

REMAP-CAP Investigators, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.

### **Efficacia comparativa di dosi di aspirina nelle malattie cardiovascolari**

*A cura della Dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori*

La malattia cardiovascolare aterosclerotica è una delle maggiori cause di malattia e morte negli Stati Uniti e l'aspirina è raccomandata nei pazienti con malattia accertata per diminuire il rischio di eventi nocivi sulla salute, importanti sia per i pazienti che per i clinici. I risultati di studi osservazionali o analisi post hoc di trial randomizzati sono discordanti sull'identificare il dosaggio di trattamento di aspirina perfetto nei pazienti con aterosclerosi. Infatti anche le indicazioni delle linee guida delle società di cardiologia europea e statunitense non sono del tutto allineate. Nel 2014, i risultati dal Registro Nazionale dei Dati Cardiovascolari mostrava che più del 60% dei pazienti dimessi dopo infarto del miocardio erano trattati con 325mg di aspirina al giorno, con una variazione di un fattore 25 tra i centri partecipanti, nell'uso proporzionale di alte dosi di aspirina; questo evidenzia come sia ancora incerta la dose di aspirina che i clinici devono raccomandare.

Lo studio ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness) era uno studio in aperto, pragmatico, randomizzato controllato che valutava come la dose di 325mg di aspirina al giorno riduceva il rischio di morte per qualsiasi causa, ospedalizzazioni per infarto del miocardio o ictus nei pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare accertata rispetto alla dose di 81mg al giorno. Lo studio si è servito del PCORnet, il National Patient-Centered Clinical Research Network, un "network of networks" fondato nel 2014 dalla Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) per condurre studi comparativi di efficacia, con un focus sugli studi clinici pragmatici.

Per lo studio sono stati arruolati e randomizzati 15.076 pazienti dei quali 7540 per il dosaggio di 81mg e 7536 per il dosaggio di 325mg, reclutati nel periodo da aprile 2016 a fine giugno 2019. Il periodo di follow up era costituito da un incontro ogni 3 o 6 mesi, fino a giugno 2020 (durata mediana di 26,5 mesi). Le caratteristiche demografiche dei due gruppi erano simili: l'età media dei pazienti era di 67,6 anni ed il 68,7% erano maschi, prevalentemente bianchi. Al baseline, il 35,3% dei pazienti avevano avuto un infarto del miocardio precedentemente e il 53,0% aveva avuto una rivascolarizzazione coronarica entro 5 anni prima l'ingresso nello studio.

Il 96,0% dei pazienti era già in trattamento con aspirina prima dell'arruolamento: 85,3% con 81mg, 2,3% 162mg e 12,2% con 325mg. Sul totale, 2849 pazienti erano in terapia con il clopidogrel. Dei 15,076 pazienti arruolati, 614 si sono ritirati dallo studio e 649 hanno partecipato in modo limitato alle attività dello studio.

L'esito primario composito era il tempo all'insorgenza di uno dei seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, ospedalizzazioni per infarto del miocardio o ictus. La morte per qualunque causa è avvenuta in 315 pazienti nel gruppo 81mg e 357 pazienti nel gruppo 325mg; anche le ospedalizzazioni per infarto del miocardio o ictus e altri esiti secondari (rivascolarizzazione

coronarica, ospedalizzazioni per attacco ischemico transitorio o i singoli componenti dell'esito primario) erano simili in entrambi i gruppi. L'esito di sicurezza, valutato come ospedalizzazioni per sanguinamenti maggiori con trasfusioni era pressoché simile nei due gruppi di trattamento (53 nel gruppo 81mg vs 44 nel gruppo 325mg). Prevalentemente i pazienti nel gruppo del 325mg erano quelli che più frequentemente passavano ad altro dosaggio (7,1% nel gruppo 81mg vs 41,6% nel gruppo 325mg) o interrompevano il trattamento (7,0% nel gruppo 81mg vs 11,1 nel gruppo 325mg); le cause di questi fenomeni erano molteplici ed eterogenee. Tra queste, una pubblicazione del 2016 dell'American College of Cardiology che raccomandava l'utilizzo di bassi dosaggi di aspirina nei pazienti trattati con inibitori del P2Y12 potrebbe aver influenzato un cambiamento del dosaggio nei pazienti in trattamento a lungo termine con duplice terapia antiplastrinica e in quelli sottoposti a intervento percutaneo coronarico durante il corso dello studio.

Questo studio è stato il primo progetto dimostrativo per gli studi clinici pragmatici che utilizzano il PCORnet. Sfruttando i nuovi metodi elettronici sono stati arruolati 15.000 pazienti da solo 40 centri statunitensi e inoltre lo studio è stato veramente integrato nella pratica clinica, poiché i record delle cartelle cliniche elettroniche del PCORnet Common Data Model, le informazioni riportate dai pazienti e altri dati elettronici sanitari sono stati incorporati per ridurre il carico di ricerca sia sui pazienti che nei centri e ridurre il costo totale dello studio clinico. Tuttavia lo studio presenta delle limitazioni, tra cui il disegno in aperto e l'inclusione di pazienti che erano già in terapia con 81mg di aspirina. Nonostante l'inclusione di una popolazione eterogenea, l'arruolamento di donne e gruppi tradizionalmente sottorappresentati sono passati in secondo piano rispetto all'obiettivo dello studio e hanno riflettuto l'arruolamento nei classici studi cardiovascolari precedentemente avviati. Infine, per uno studio comparativo di efficacia per esiti cardiovascolari il follow up era di modesta durata.

I dati presentati non rilevavano differenze statisticamente significative sugli esiti di efficacia e sicurezza del trattamento della malattia aterosclerotica cardiovascolare con dosaggi di 81mg o 325mg di aspirina, se non una maggiore aderenza a lungo termine nel gruppo 81mg. Inoltre lo studio ha dimostrato come le cartelle elettroniche e i dati raccolti direttamente dai pazienti possano essere utili anche negli studi clinici randomizzati.

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

**Riferimento bibliografico:** W Schuyler Jones, Hillary Mulder et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. 2021. N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa2102137

## Revisione sistematica e metanalisi dell'efficacia e la sicurezza dei jakinib nell'artrite reumatoide

A cura del Dott. Andrea Ballerini

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria sistemica, cronica e progressiva con una prevalenza a livello mondiale di circa 5 per 1000 adulti. L'AR colpisce principalmente le articolazioni periferiche, portando a sinovite, danni alla cartilagine ed erosione ossea, con un aumento della disabilità e della mortalità per i pazienti affetti. L'obiettivo principale del trattamento dell'AR è quello di raggiungere e mantenere una rapida remissione o almeno una bassa attività della malattia se la remissione non è possibile (treat-to-target strategy). Il trattamento dell'AR si basa su farmaci antireumatici sintetici modificanti la malattia convenzionali (csDMARD), quali il metotrexato. Negli ultimi due decenni, sono stati sviluppati i DMARD biologici (bDMARD o più semplicemente biologici), come gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF). Questi farmaci, essendo proteine estranee all'organismo, inducono immunogenicità, portando talvolta a una risposta inadeguata o intollerabilità. Recenti studi hanno dimostrato che un criterio di miglioramento del 20% (ACR20) dell'American College of Rheumatology non può essere raggiunto nel 40% dei pazienti con AR trattati con inibitori del TNF. Inoltre, le difficili condizioni per la conservazione, la manipolazione e l'elevato costo di acquisto dei farmaci biologici ne aumentano notevolmente il carico economico e ne riducono l'utilizzabilità. Per questo sono state esplorate anche altre modalità di trattamento.

L'attivazione del pathway della Janus chinasi (comprendenti JAK / STAT) gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dell'AR. Gli inibitori di JAK (jakinib) sono small molecules che interferiscono con l'attivazione di JAK, attenuano l'attivazione immunitaria e la produzione di citochine proinfiammatorie. Questi farmaci hanno cambiato il panorama del trattamento dell'AR e di varie altre condizioni reumatologiche, come il lupus eritematoso sistemico, l'arterite a cellule giganti e le malattie autoinfiammatorie. Numerosi studi clinici di fase II e III hanno dimostrato che il trattamento con jakinib, in combinazione con DMARD o in monoterapia, è utile nel ridurre l'attività della malattia nei pazienti con AR con una risposta inadeguata o intolleranza a DMARD o farmaci biologici. Molte metanalisi hanno mostrato che i jakinib sono associati a una maggiore efficacia clinica e sicurezza gestibile rispetto ai farmaci biologici o al placebo in un periodo di follow-up a breve termine. Tuttavia, la maggior parte degli studi precedenti si concentrava su un singolo farmaco, in particolare sul tofacitinib e baricitinib: approvati per il trattamento dell'AR attiva.

L'obiettivo di questa revisione sistematica di studi randomizzati controllati era di valutare l'efficacia e la sicurezza dei jakinib usati nel trattamento dell'artrite reumatoide attiva in pazienti con una risposta inadeguata o intolleranti ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o ai biologici.

È stata condotta una ricerca sistematica utilizzando come database PubMed, Embase e la Cochrane Library. Sono stati valutati studi randomizzati controllati con placebo (RCT) sui jakinibs in pazienti con AR. Come endpoints clinici per valutare un miglioramento dell'AR per sono stati utilizzati il tasso di risposta del 20%/50%/70% (ACR20/50/70) dell'American College of Rheumatology alle settimane 12 e 24. Per valutare i parametri di sicurezza sono stati considerati gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), eventi avversi gravi (SAE) e le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi, infezioni ed infezioni gravi.

In totale, sono stati recuperati 5800 articoli con le caratteristiche di interesse ridotti a 3581 dopo la rimozione dei duplicati. Dopo aver esaminato i titoli e gli abstract, sono rimasti 308 articoli. Di questi, hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità della metanalisi 28 studi randomizzati con 14.500 pazienti con AR. In questi studi è stata valutata l'efficacia dopo il trattamento con baricitinib (5 studi), decernotinib (2 studi), filgotinib (3 studi), peficitinib (3 studi), tofacitinib (10 studi) e upadacitinib (5 studi). La maggior parte dei pazienti è stata trattata con jakinib in monoterapia o jakinib in combinazione con DMARD (in particolare metotrexato) nei bracci di trattamento e placebo con o senza DMARD nei bracci di controllo. Tutti i pazienti avevano interrotto il trattamento con biologici più di 4 settimane prima della randomizzazione e 6 studi hanno incluso pazienti con precedente uso di biologici.

Ventiquattro studi con 10.923 pazienti (7885 pazienti con AR trattati con jakinib e 3038 trattati nel gruppo di controllo) hanno valutato l'efficacia di jakinib nei pazienti con AR alla settimana 12. Un'analisi aggregata ha dimostrato che il trattamento con jakinibs era associato al miglioramento della risposta clinica valutata con la scala ACR20 (OR = 3,79, IC 95%: 3,14-4,59, P <0,001), ACR50 (OR = 3,83, 95% CI: 3,29-4,46, P <0,001) e ACR70 (OR = 4,63, 95% CI: 3,61-5,95, P <0,001) rispetto al trattamento di controllo. Alla settimana 24, 10 studi hanno rivelato che il trattamento con jakinib ha migliorato significativamente la risposta clinica di ACR20 (OR = 3,08, IC 95%: 2,49-3,80), ACR50 (OR = 3,46, IC 95%: 2,74-4,37, P <0,001) e ACR70 (OR = 3,96, IC 95%: 3,11-5,05, P < 0,001) rispetto al trattamento di controllo. L'analisi dei sottogruppi basata su diversi tipi di jakinib ha mostrato che solo il trattamento con peficitinib non ha avuto alcun impatto sul miglioramento di ACR50 (OR = 3,32, IC 95%: 0,93-11,89, P = 0,06) o ACR70 (OR = 3,69, IC 95%: 0,93-14,59, P = 0,06) alla dodicesima settimana. Il test di eterogeneità ha mostrato un grado moderato di eterogeneità, con I<sup>2</sup> > 85%. È stato valutato il possibile bias di pubblicazione con un grafico ad imbuto, che però non ha mostrato prove significative di asimmetria.

Alla dodicesima settimana, il numero di malattie infettive era significativamente aumentato dopo il trattamento con i jakinibs rispetto al placebo (OR = 1,21, 95% CI: 1,03-1,42, P = 0,02). Le infezioni più comunemente riportate sono state le infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringiti ed infezioni da herpes zoster. Non sono state trovate differenze significative per quanto riguarda gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) (OR = 1,11, IC 95%: 1,00-1,23, P = 0,05), SAE (OR = 0,97, IC 95%: 0,70-1,35, P = 0,87), interruzioni del trattamento per eventi avversi (OR = 1,02, IC 95%: 0,78-1,33, P = 0,90,  $\chi^2$  =

22,47, I2 = 11%) o infezioni gravi (OR = 1,18, IC 95%: 0,66-2,12, P = 0,57). Alla ventiquattresima settimana, è stato osservato un rischio aumentato di TEAE (OR = 1,27, IC 95%: 1,07-1,51, P = 0,007) e malattie infettive (OR = 1,47, IC 95%: 1,26-1,71, P <0,001) in risposta ai jakinib rispetto al placebo. Non è stato osservato alcun aumento del rischio di eventi avversi (OR = 0,84, IC 95%: 0,62-1,13, P = 0,25), interruzioni della terapia dovute a eventi avversi (OR = 1,18, 95 % CI: 0,90-1,54) o infezioni grave (OR = 0,92, 95% CI: 0,58-1,46, P = 0,74) nei pazienti trattati con jakinib.

I jakinib sono efficaci e ben tollerati nei pazienti con artrite reumatoide fino a 24 settimane di trattamento, con risultati migliori del placebo nell'ottenere miglioramenti delle scale ACR20/50/70. Questa classe di farmaci è stata associata ad un aumentato rischio di complicanze infettive.

**Parole chiave:**

Efficacia, Sicurezza, Artrite Reumatoide, Jak Inibitori.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse per questo articolo.

**Riferimenti bibliografici:**

Yufeng Yin, Mengru Liu, Erye Zhou, Xin Chang, Michun He, Mingjun Wang, Jian Wu  
Efficacy and safety of jakinibs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis  
Clin Rheumatol. 2021 May 14. doi: 10.1007/s10067-021-05686-8. Online ahead of print.

---

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

---

**Rischio di azioni di richiamo di dispositivi medici difettosi sottoposti ad autorizzazione ed approvazione 510(k) da parte della FDA prima della commercializzazione nel periodo 2008-2017**

*A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron*

Per garantire la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici (DM) è fondamentale comprendere il processo normativo, utilizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, dal livello del processo regolatorio fino al singolo clinico coinvolto nella scelta di un impianto per un paziente. L'ampia pubblicizzazione di diversi malfunzionamenti dei DM ha favorito le molteplici richieste di modifica della normativa. Nel tentativo di valutare oggettivamente la sicurezza del dispositivo, diversi autori hanno studiato il rischio di richiamo di DM sottoposti ad autorizzazione 510(k) rispetto alla più rigorosa approvazione pre-mercato (PMA).

La regolamentazione dei DM si basa sulla loro stratificazione da parte della FDA in base alla classe di rischio: la classe I risiede nella minima (come, ad esempio, l'abbassalingua), la classe II si trova in quella moderata (come, ad esempio, carrozzine elettroniche) e la classe III è considerata ad alto rischio (come, ad esempio, pacemaker impiantabili). Il percorso che un nuovo DM intraprende attraverso la FDA per raggiungere il mercato dipende in gran parte da questa classificazione. I dispositivi di classe III richiedono un PMA, mentre i dispositivi di classe II sono generalmente soggetti solo all'autorizzazione 510(k). I prodotti di classe I sono generalmente esenti da valutazioni formali. Una differenza fondamentale tra l'autorizzazione PMA e 510(k) è nella tipologia di analisi richieste. Una domanda di PMA di successo deve dimostrare una ragionevole garanzia di sicurezza ed efficacia, mentre una richiesta 510(k) deve evidenziare solo un'equivalenza sostanziale con un altro dispositivo già sul mercato. Per ottenere la PMA è necessaria una sperimentazione clinica, mentre la richiesta 510(k) si basa spesso su prove di laboratorio (non clinici e biomeccanici) e analisi descrittive.

Entrambi i percorsi di approvazione destano preoccupazione dal momento che solo il 27% degli studi sui dispositivi cardiovascolari con PMA sono randomizzati e solo il 14% è in cieco. Nonostante questi risultati, diversi autori hanno espresso ampia preoccupazione per quanto

riguarda l'autorizzazione 510(k) a causa della frequente mancanza di prove cliniche, considerando che il 71% dei richiami riguarda dispositivi con autorizzazione 510(k), specialmente in ambito ostetrico, otorinolaringoiatrico e radiologico. Nel 2011, l'Institute of Medicine ha valutato il processo 510(k) nel corso dei suoi 35 anni e ne ha raccomandato la graduale eliminazione. Quasi tutta la letteratura esistente analizza retrospettivamente solo i dispositivi richiamati. Questo approccio è problematico per molteplici ragioni: (1) il volume di dispositivi con autorizzazione 510(k) sul mercato è di gran lunga maggiore di quello dei dispositivi con PMA, a suggerire proporzionalmente un maggior numero di richiami di DM con autorizzazione 510(k); (2) studi precedenti non hanno considerato il periodo di tempo in cui il DM è sul mercato ed è esposto al rischio di richiamo; e (3) i DM possono essere richiamati più volte, quindi un singolo DM problematico può pesare in modo sproporzionato su eventuali analisi successive. Alcuni autori hanno tentato di spiegare alcuni di questi problemi; tuttavia, le criticità metodologiche ostacolano ancora la valutazione dei risultati. Il presente studio rappresenta il più ampio fino ad oggi, che analizza sia tutti i richiami di DM dal mercato che quelli di DM ad alto rischio.

Scopo del presente studio è stato eseguire un'analisi accurata del rischio di richiamo sia di un DM in generale che di un DM ad alto rischio con autorizzazione 510(k) o PMA, eseguendo un'analisi time-to-event al fine di evidenziare che i DM con autorizzazione 510(k) presentano un rischio di richiamo maggiore rispetto a quelli con PMA. Come obiettivi secondari si è determinato il rischio di richiamo tra specialità mediche diverse e il numero totale di eventi di richiamo al fine di identificare i DM con più richiami.

I ricercatori dell'University of Missouri-Kansas City (Missouri, Stati Uniti) hanno estratto dal database 510(k) e da quella PMA della FDA, tutti i DM che hanno ricevuto l'autorizzazione tra il 1° gennaio 2008 e il 31 dicembre 2017. La data limite dello studio è stato il 31 dicembre 2019, così da ottenere da 2 a 12 anni di follow-up per i DM sul mercato. A causa delle dimensioni del set di dati, i dati sono stati estratti ripetutamente per tutto il mese di gennaio 2020, facendo clic sul collegamento per ciascun DM. Ulteriori informazioni rilevanti per i DM richiamati, comprese le date e il tipo di richiamo, sono state quindi raccolte dal collegamento per ogni singolo DM. La FDA codifica i richiami in base alla gravità del danno potenziale, con la classe I che è la più alta, la classe II è quella moderata e la classe III è quella più bassa. I richiami possono essere emessi per più parti dello stesso dispositivo; per evitare un conteggio eccessivo in questo studio, i richiami nella stessa data sono stati conteggiati come 1 richiamo. La FDA ha autorizzato una media di 2.825 dispositivi ( $IC_{95\%} = 2733-2917$ ) all'anno con autorizzazione 510(k) rispetto ad una media di 31 dispositivi ( $IC_{95\%} = 24-38$ ) approvati all'anno ai sensi della PMA. Un totale di 28.556 dispositivi è stato immesso sul mercato durante il periodo di studio di 10 anni; mentre la percentuale di dispositivi con PMA è aumentata dallo 0,7% all'1,5%, solo 310 dispositivi (1,1%) sono stati approvati attraverso il processo PMA e 28.246 dispositivi hanno ricevuto l'autorizzazione 510(k). Sono stati richiamati 84 dispositivi con PMA (27,1%) rispetto a 3.012 dispositivi con autorizzazione 510(k) (10,7%). Un totale di 216 dispositivi con clearance 510(k) (0,8%) ha subito un richiamo di classe I rispetto a 16 dispositivi con PMA (5,2%). Ci sono stati 5.362 eventi di richiamo tra tutti i dispositivi inclusi nello studio. Di questi, il 97,3% (5.218) riguardava dispositivi con approvazione 510(k) e il 2,7% (144) riguardava dispositivi con approvazione PMA. Degli 84 dispositivi con PMA che sono stati richiamati, il 31,0% (26) ha avuto più eventi di richiamo. Allo stesso modo, fra i 3.012 dispositivi con autorizzazione 510(k) che sono stati richiamati, il 31,9% (960) ha subito più richiami. Rispetto ai dispositivi con clearance 510(k), l'HR per il richiamo di DM con PMA è risultato pari a 2,74 ( $IC_{95\%} = 2,19-3,44$ ;  $P < .001$ ). Per i soli richiami di classe I, l'HR per i DM con PMA è aumentato a 7,30 ( $IC_{95\%} = 4,39-12,13$ ;  $P < .001$ ). A 9 anni, le curve di Kaplan-Meier mostrano che la probabilità di richiamo per i DM con autorizzazione 510(k) è pari al 12,6% ( $IC_{95\%} = 12,1-13,2\%$ ) rispetto al 32,0% ( $IC_{95\%} = 23,1-40,8\%$ ) per DM con PMA. Considerando i richiami di classe I, la probabilità di richiamo a 9 anni è dello 0,9% ( $IC_{95\%} = 0,8-1,0\%$ ) per i DM con clearance 510(k) e del 5,8% ( $IC_{95\%} = 2,8-8,9\%$ ) per i DM con PMA. L'ortopedia è la specialità con il maggior numero di impiego di DM ( $n = 5399$ ), con 24 DM approvati con PMA. La cardiologia e la microbiologia sono state invece le discipline con il maggior numero di DM richiamati con PMA, pari rispettivamente a 115 e a 41. La radiologia (con 577 DM richiamati su 3577 [16,1%]) ha evidenziato un rischio di richiamo significativamente aumentato rispetto alla

categoria di riferimento (chirurgia ortopedica: 579 DM richiamati su 5399 [10,7%]), con un HR pari a 1,57 ( $IC_{95\%} = 1,32-1,87$ ;  $P < .001$ ). In particolare, sei specialità hanno evidenziato un richiamo significativamente inferiore rispetto alla categoria di riferimento: chirurgia generale e plastica (8,4% [284 su 3368]), otorinolaringoiatria (5,1% [19 su 370]), ostetricia e ginecologia (4,4% [31 su 708]), fisica medicina (2,6% [16 su 607]), ematologia (6,2% [33 su 529]) e ospedale generale (8,4% [224 su 2673]).

In conclusione, questo studio suggerisce che i DM ad alto rischio approvati tramite PMA sono associati ad un rischio di richiamo maggiore rispetto a quanto riportato in precedenza. La maggior parte dei richiami riguarda DM con autorizzazione 510(k), evidenziando problemi di sicurezza. Il rafforzamento di strategie di sorveglianza post-marketing e di studi RCT può migliorare la sicurezza del DM.

**Parole chiave:** richiamo, dispositivo medico, FDA

**Conflitto d'interesse:** Uno degli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da industrie farmaceutiche e di DM.

**Riferimento bibliografico:** Dubin JR, et al. Risk of Recall Among Medical Devices Undergoing US Food and Drug Administration 510(k) Clearance and Premarket Approval, 2008-2017. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e217274.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia  
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008  
ISSN 2282-474X

[http://www.sifweb.org/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (Università di Pisa)

---

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.  
[sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it).

## DISCLAIMER – Leggere attentamente

*"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".*

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet [www.sifweb.org](http://www.sifweb.org) informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([webmaster@sifweb.org](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

## RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.