



## **Newsletter numero 307 del 15.10.2021**

**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 ed efficacia del vaccino a mRNA anti COVID-19 (BNT162b2): risultati di un follow-up di 6 mesi
- Valutazione del vaccino anti-Covid19 mRNA-1273 (prodotto da Moderna) negli adolescenti
- Efficacia e sicurezza del vaccino AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19): risultati della fase 3
- Sicurezza ed efficacia clinica del doppio switch dall'originator infliximab ai biosimilari CT-P13 e SB2 in pazienti con malattie infiammatorie intestinali (SCESICS): uno studio di coorte multicentrico
- Terapia antitrombotica nei pazienti con malattia epatica: tendenze di prescrizione, aderenza, persistenza e impatto su ictus e sanguinamento

**Sicurezza ed efficacia del vaccino a mRNA anti COVID-19 (BNT162b2): risultati di un follow-up di 6 mesi***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Si stima che a causa della malattia COVID-19, ancora in corso, vi siano circa 187 milioni di casi diagnosticati e più di 4 milioni di decessi. Attualmente si può intervenire con vaccini resi disponibili mediante autorizzazione all'immissione in commercio completa, condizionata e per uso emergenziale. Nello specifico, BNT162b2 è un vaccino a mRNA, modificato a livello di nucleoside ed incapsulato in nanoparticelle lipidiche, che codifica per l'intera glicoproteina spike di SARS-CoV-2. Ad oggi, più di 1 bilione di dosi di BNT162b2 sono state distribuite.

Al tempo dell'iniziale autorizzazione, dati oltre 2 mesi post-vaccinazione non erano disponibili. È stato successivamente dimostrato che l'efficacia era del 95%, dopo un periodo di monitoraggio post-immunizzazione di 2 mesi nell'ambito del programma di sviluppo clinico di fase 1-2-3 di tale vaccino, che ha coinvolto soggetti di età superiore a 16 anni. Inoltre, BNT162b2 ha anche mostrato un buon profilo di tollerabilità. Questi dati hanno costituito la base perché BNT162b2 ottenesse l'autorizzazione condizionata o per uso emergenziale a livello mondiale. Sono stati raccolti, inoltre, dati di efficacia, sicurezza ed immunogenicità in partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni.

In linea con ciò, è stata anche condotta un'analisi al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di BNT162b2 nell'ambito delle fasi 2-3 del programma di sviluppo clinico in adolescenti e adulti attraverso un follow-up di circa 6 mesi. Questi dati aggiuntivi hanno contribuito alla piena autorizzazione di BNT162b2 negli Stati Uniti.

Lo studio multinazionale, randomizzato, controllato con placebo, condotto in cieco per l'osservatore, di fase 1-2-3 ha valutato la sicurezza, l'efficacia e l'immunogenicità del vaccino BNT162b2 negli adolescenti e negli adulti. I dati di seguito presentati nell'ambito delle fasi 2-3 dello studio derivano dalla valutazione della sicurezza del vaccino tra i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni e dalla valutazione pre-specificata dell'efficacia dello stesso tra i partecipanti di età pari o superiore a 12 anni, fino a 6 mesi di follow-up dopo immunizzazione. Poiché l'inclusione dei soggetti di età compresa tra 12 e 15 anni è iniziata il 15 ottobre 2020, i dati sulla post-vaccinazione a 6 mesi non sono ancora disponibili per questa coorte di età. Tuttavia, i dati per questa coorte sono inclusi nelle analisi di efficacia del vaccino nella popolazione complessiva (tutti i partecipanti  $\geq 12$  anni di età).

I partecipanti che erano sani o avevano condizioni mediche croniche stabili erano eleggibili per tale studio. Una condizione di immunocompromissione attiva o una recente terapia immunosoppressiva rappresentavano, invece, un criterio di esclusione. I partecipanti con una storia di Covid-19 sono stati esclusi, sebbene l'evidenza di un'infezione in atto o precedente da SARS-CoV-2 confermata dai test di laboratorio sui campioni ottenuti nel corso dello studio non fosse un criterio di esclusione.

I partecipanti sono stati assegnati mediante randomizzazione, in rapporto 1:1, a ricevere due iniezioni intramuscolari da 30  $\mu\text{g}$  di BNT162b2 (0,3 ml di volume per dose) o placebo salino a distanza di 21 giorni. A partire da dicembre 2020, quando BNT162b2 è diventato disponibile con autorizzazione d'emergenza o d'uso condizionale, i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni, che sono diventati idonei per la vaccinazione anti Covid-19 in base alle raccomandazioni nazionali o locali, hanno avuto la possibilità di conoscere la loro assegnazione al trattamento nell'ambito dello studio. A coloro che era stato assegnato in modo casuale il placebo è stato offerto BNT162b2. Dopo lo smascheramento dell'assegnazione dei gruppi, i partecipanti sono stati seguiti per un periodo di tempo in aperto.

Gli endpoint di sicurezza includevano reazioni locali, eventi sistemici e uso di farmaci antipiretici o antidolorifici durante i primi 7 giorni dopo la somministrazione di ciascuna dose di vaccino o placebo, che sono stati registrati in un diario elettronico; eventi avversi inattesi dopo aver ricevuto la prima dose e fino a 1 mese dopo la seconda dose; ed eventi avversi gravi dopo aver ricevuto la prima dose e fino a 1 e 6 mesi dopo la seconda dose. I dati di sicurezza presentati sono relativi ai periodi di follow-up in cieco e in aperto.

L'efficacia di BNT162b2 confermata in laboratorio con insorgenza di Covid-19 a partire dai 7 giorni successivi alla seconda dose è stata valutata e descritta nei partecipanti senza evidenza sierologica o virologica di infezione da SARS-CoV-2 entro 7 giorni dopo la seconda dose e nei

partecipanti con o senza evidenza di una precedente infezione. È stata anche valutata l'efficacia contro una forma grave di Covid-19.

Le analisi di sicurezza hanno incluso partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza infezione nota da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) che hanno fornito il consenso informato e hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo. I dati sulla sicurezza analizzati sono riportati fino al 13 marzo 2021.

L'analisi dell'efficacia del vaccino durante il periodo in cieco dello studio ha incluso tutti i partecipanti di età pari o superiore a 12 anni senza infezione da HIV nota che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo. Poiché la percentuale di partecipanti che ha riportato sintomi ma senza un valido test confirmatorio era piccola e leggermente più alta del gruppo placebo, i dati per questi partecipanti non sono stati imputati nell'analisi.

L'obiettivo primario di efficacia precedentemente riportato è stato raggiunto sulla base di un'analisi di 170 casi raccolti di Covid-19 (14 novembre 2020 come data *cut-off*). Tuttavia, i dati di seguito presentati forniscono un'analisi di efficacia aggiornata fino al 13 marzo 2021.

Entrando nel merito dei risultati, tra il 27 luglio 2020 e il 29 ottobre 2020, un totale di 45.441 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni sono stati sottoposti a screening e 44.165 sono stati sottoposti a randomizzazione in 152 siti (130 siti negli Stati Uniti, 1 sito in Argentina, 2 siti in Brasile, 4 siti in Sud Africa, 6 siti in Germania e 9 siti in Turchia) nelle fasi 2-3 dello studio. Di questi partecipanti, 44.060 hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 (22.030 partecipanti) o placebo (22.030) e il 98% (21.759 nel gruppo BNT162b2 e 21.650 nel gruppo placebo) ha ricevuto la seconda dose. Durante il periodo in cieco della sperimentazione, il 51% dei partecipanti in ciascun gruppo aveva da 4 a meno di 6 mesi di follow-up dopo la seconda dose. L'8% dei partecipanti nel gruppo BNT162b2 e il 6% di quelli nel gruppo placebo ha avuto 6 mesi di follow-up o più dopo la seconda dose. Durante i periodi combinati in cieco e in aperto, il 55% dei partecipanti nel gruppo BNT162b2 ha avuto 6 mesi di follow-up o più dopo la seconda dose. Il 49% dei partecipanti era di sesso femminile, l'età media era di 51 anni, il 34% dei partecipanti aveva un indice di massa corporea di 30,0 o più, il 21% aveva almeno una condizione medica di base e il 3% aveva al basale evidenza di una precedente o attuale infezione da SARS-CoV-2.

Tra il 15 ottobre 2020 e il 12 gennaio 2021, sono stati sottoposti a screening un totale di 2.306 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni e 2.264 sono stati randomizzati in 29 siti statunitensi. Di questi partecipanti, 2260 hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 (1131) o placebo (1129) e il 99% (1124 nel gruppo BNT162b2 e 1117 nel gruppo placebo) ha ricevuto la seconda dose. Tra i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo, il 58% ha avuto almeno 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose e il 49% era di sesso femminile.

Un sottogruppo di 9.839 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni è stato valutato per la reattogenicità e le reazioni avverse sono state riportate in un diario elettronico. In questo sottogruppo, 8.183 partecipanti erano stati inclusi nell'analisi precedente e 1.656 sono stati arruolati dopo la data *cut-off* per tale analisi. Il profilo di reattogenicità di BNT162b2 in questo sottogruppo allargato non differiva sostanzialmente da quello descritto in precedenza. Questo sottogruppo includeva 364 partecipanti che avevano evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2, 9.426 non ne avevano e 49 non avevano i dati necessari per determinare lo stato di infezione precedente.

Più partecipanti nel gruppo BNT162b2 rispetto al gruppo placebo hanno riportato reazioni locali, la più comune delle quali era il dolore da lieve a moderato nel sito di iniezione. Reazioni locali sono state riportate con frequenza simile tra i partecipanti con o senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 e le reazioni erano di gravità simile. Più partecipanti nel gruppo BNT162b2 rispetto al gruppo placebo hanno riportato eventi sistemici, il più comune dei quali era l'affaticamento. Gli eventi sistemici sono stati per lo più di gravità da lieve a moderata, ma si sono verificati occasionalmente anche eventi gravi. La reattogenicità sistemica era simile tra quelli con o senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, sebbene i riceventi BNT162b2 con evidenza di infezione precedente abbiano riportato più spesso eventi sistemici dopo aver ricevuto la prima dose e quelli senza evidenza abbiano riportato eventi sistemici più frequenti dopo la somministrazione della seconda dose.

Le analisi degli eventi avversi durante il periodo in cieco hanno incluso 43.847 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Gli eventi di reattogenicità tra i partecipanti che non erano nel sottogruppo di reattogenicità sono stati segnalati come eventi avversi, che hanno determinato

squilibri tra il gruppo BNT162b2 e il gruppo placebo rispetto agli eventi avversi (30% vs. 14%), eventi avversi correlati (24% vs. 6%) ed eventi avversi gravi (1,2% vs. 0,7%). Nuovi eventi avversi attribuibili a BNT162b2 che non erano stati precedentemente identificati includevano diminuzione dell'appetito, letargia, astenia, malessere, sudorazione notturna e iperidrosi. Pochi partecipanti hanno avuto eventi avversi gravi o eventi avversi che hanno portato all'abbandono dello studio. Non sono stati osservati casi di miocardite.

Durante i periodi combinati in cieco e in aperto, i dati cumulativi sulla sicurezza durante il follow-up erano disponibili fino a 6 mesi dopo la seconda dose per 12.006 partecipanti che erano stati originariamente assegnati in modo casuale al gruppo BNT162b2.

Durante il periodo in cieco, controllato con placebo, sono morti 15 partecipanti nel gruppo BNT162b2 e 14 nel gruppo placebo; durante il periodo in aperto, 3 partecipanti nel gruppo BNT162b2 e 2 nel gruppo placebo originale (che hanno ricevuto BNT162b2 dopo l'apertura del cieco) sono deceduti. Nessuno di questi decessi è stato considerato correlato a BNT162b2 dagli investigatori. Le cause di morte sono state bilanciate tra i gruppi BNT162b2 e placebo.

Il monitoraggio della sicurezza continuerà secondo il protocollo dello studio per 2 anni dopo la seconda dose per i partecipanti che hanno originariamente ricevuto BNT162b2 e per 18 mesi dopo la seconda dose di BNT162b2 per i riceventi placebo (che hanno ricevuto BNT162b2 dopo l'apertura del cieco).

In termini di efficacia, tra 42.094 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni che potevano essere valutati e non avevano evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2, è stata osservata l'insorgenza di Covid-19 con un inizio a partire da 7 giorni o più successivi alla seconda dose in 77 soggetti vaccinati e in 850 riceventi placebo fino alla data *cut-off* dei dati (13 marzo 2021), corrispondente ad un'efficacia del vaccino del 91,3% (intervallo di confidenza 95% [CI], da 89,0 a 93,2). Tra i 44.486 partecipanti con o senza evidenza di precedente infezione che potevano essere valutati, sono stati osservati casi di Covid-19 in 81 destinatari del vaccino e in 873 destinatari del placebo, corrispondente ad un'efficacia del vaccino del 91,1% (IC 95%, da 88,8 a 93,0).

Tra i partecipanti con evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2 basata su test sierologico anticorpale positivo al basale, il Covid-19 è stato osservato in 2 soggetti vaccinati dopo la prima dose e in 7 soggetti con placebo. Tra i partecipanti con evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 basata su test molecolare positivo al basale, sono stati osservati casi di Covid-19 in 10 destinatari del vaccino e in 9 destinatari del placebo. Covid-19 era meno comune tra i riceventi placebo con test anticorpale positivo all'ingresso nello studio (7 su 542 partecipanti, per un'incidenza dell'1,3%) rispetto a quelli senza evidenza di infezione (1015 su 21.521, per un'incidenza del 4,7%). Questi risultati indicano che l'infezione precedente ha conferito una protezione di circa il 72,6%.

Tra i partecipanti con o senza evidenza di precedente infezione, sono stati osservati casi di Covid-19 in 46 vaccinati e in 110 riceventi placebo dalla somministrazione della prima dose fino a quella della seconda dose, corrispondenti ad un'efficacia del vaccino del 58,4% (95% CI, da 40,8 a 71,2). Durante l'intervallo dall'inizio approssimativo della protezione osservata a 11 giorni dalla somministrazione della prima dose fino a quella della seconda dose, l'efficacia del vaccino è aumentata al 91,7% (IC 95%, da 79,6 a 97,4). Dal suo picco dopo la seconda dose, l'efficacia del vaccino osservata è diminuita. Da 7 giorni a meno di 2 mesi dopo la seconda dose, l'efficacia del vaccino è stata del 96,2% (IC 95%, da 93,3 a 98,1); da 2 mesi a meno di 4 mesi dopo la seconda dose, l'efficacia del vaccino è stata del 90,1% (IC 95%, da 86,6 a 92,9); e da 4 mesi dopo la seconda dose alla data di *cut-off* dei dati, l'efficacia del vaccino è stata dell'83,7% (IC 95%, da 74,7 a 89,9).

Questa analisi preliminare sulla sicurezza e sull'efficacia di due dosi da 30 µg, a distanza di 21 giorni, ha valutato un'efficacia del vaccino BNT162b2 del 91,1% a partire da 7 giorni a 6 mesi dopo la seconda dose nei partecipanti di età uguale o superiore ai 12 anni. L'efficacia del vaccino contro una forma grave della malattia con esordio dopo la somministrazione della prima dose era di circa il 97%. Questi dati, combinati con la totalità delle evidenze disponibili, tra cui dati sull'efficacia dal mondo reale, possono ridurre la preoccupazione teorica sul potenziale aumento della malattia mediata dal vaccino.

Come sottolineato dagli autori, il beneficio dell'immunizzazione con BNT162b2 è iniziato circa 11 giorni dopo la somministrazione della prima dose, con un'efficacia del vaccino del 91,7% a

partire da 11 giorni dopo la prima dose fino alla somministrazione della seconda dose. Lo studio non può fornire informazioni sulla persistenza della protezione dopo una singola dose, perché il 99% dei partecipanti ha ricevuto la seconda dose come da protocollo nella fase in cieco. Un recente studio ha dimostrato che sebbene i livelli di anticorpi non neutralizzanti salgono tra la prima e la seconda dose, il titolo di quelli neutralizzanti sono bassi o non rilevabili durante questo intervallo. Pertanto, altri meccanismi immunitari (ad esempio, risposte immunitarie innate, risposte CD4+ o CD8+ mediate, risposte della memoria delle cellule B e citotossicità anticorpo-dipendente) potrebbero contribuire ad una protezione precoce contro Covid-19.

L'efficacia ha raggiunto il picco del 96,2% durante l'intervallo da 7 giorni a meno di 2 mesi dopo la seconda dose ed è diminuito gradualmente all'83,7% da 4 mesi dopo la seconda dose alla data di cut-off, con un calo medio di circa il 6% ogni 2 mesi. Il monitoraggio ancora in corso è, quindi, necessario per capire la persistenza dell'effetto del vaccino nel tempo, la necessità di un dosaggio di richiamo e la frequenza di tale dose. La maggior parte dei partecipanti che inizialmente ha ricevuto placebo è stata poi immunizzata con BNT162b2, terminando la fase del controllo con placebo. Tuttavia, il monitoraggio in corso dei partecipanti per 2 anni dalla seconda dose, insieme ai dati di efficacia dal mondo reale, permetterà di capire se è più vantaggioso un booster dopo un intervallo più lungo.

La circolazione di varie varianti di SARS-CoV-2, alcune delle quali associate ad una trasmissione più rapida e con una potenziale maggiore patogenicità, è aumentata e si teme che tali varianti possano eludere la protezione mediata dal vaccino. Gli studi di neutralizzazione in vitro di una varietà di varianti di SARS-CoV-2 ha, fino ad oggi, dimostrato che tutti i sier8 immunizzati con BNT162b2 neutralizzano tutte le varianti testate.

Come sottolineato dagli autori, questo studio ha diversi limiti. La durata dei dati di protezione e sicurezza che potevano essere raccolti in cieco e controllati con placebo è stata limitata dalla necessità etica e pratica di immunizzare i destinatari iniziali di placebo, idonei alla vaccinazione secondo le raccomandazioni delle autorità sanitarie pubbliche. I dati presentati non riguardano, inoltre, se la vaccinazione prevenga l'infezione asintomatica; tuttavia, la valutazione di tale quesito è in corso in tale studio, ma i dati dal mondo reale suggeriscono che il vaccino BNT162b2 possa prevenire l'infezione asintomatica. Inoltre, questa analisi non ha valutato l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle donne in gravidanza e nei bambini di età superiore ai 12 anni.

**Parole chiave:** sicurezza, efficacia, vaccino a mRNA anti Covid-19, follow-up, studio clinico controllato e randomizzato

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato supportato dalle aziende farmaceutiche BioNTech e Pfizer.

**Riferimento bibliografico:**

Polack FP, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.

### **Valutazione del vaccino anti-Covid19 mRNA-1273 (prodotto da Moderna) negli adolescenti**

*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

La malattia Covid-2019 nella popolazione pediatrica è caratterizzata da un'incidenza più bassa e un decorso meno grave rispetto agli adulti. Tuttavia, circa un terzo degli adolescenti ospedalizzati a causa del Covid-19 è ricoverato in terapia intensiva e il 4,9% è sottoposto a ventilazione meccanica invasiva. Inoltre, una complicazione della malattia, rara ma grave, è la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), che si manifesta con febbre, eruzioni cutanee, iperemia congiuntivale e sintomi gastrointestinali. L'apertura delle scuole può essere indirettamente associata ad un aumento del 26% della trasmissione della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tra i bambini e gli adolescenti. Oltretutto, i bambini continuano ad essere colpiti dalla pandemia indirettamente in termini di rischio sociale (fattori di stress, chiusura delle scuole, perdita di sostegno sociale e maltrattamento sui minori).

Nel dicembre 2020, la US-FDA ha autorizzato il vaccino mRNA-1273 (prodotto da Moderna) all'uso emergenziale nella popolazione di età pari o superiore a 18 anni, sulla base degli studi clinici di sicurezza, immunogenicità ed efficacia condotti nella popolazione adulta. Tra questi, lo studio COVE (Coronavirus Efficacy) è stato implementato nella fase post-autorizzativa con un disegno open-label, all'interno del quale è stato condotto uno studio di fase 2-3 per valutare l'uso del vaccino in adolescenti tra i 12 e 17 anni (Teen COVE).

Sono riportati di seguito i risultati intermedi dello studio Teen COVE sulla sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino negli adolescenti.

Sono stati reclutati in 26 centri di ricerca statunitensi adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni in buono stato di salute generale che non avessero viaggiato al di fuori degli Stati Uniti nei 28 giorni precedenti lo screening, che non fossero in gravidanza o allattamento (per le donne), che non avessero febbre o una malattia in fase acuta al momento dello screening o nelle 24 ore precedenti, che non avessero ricevuto precedentemente un vaccino contro SARS-CoV-2 in sperimentazione né fossero in trattamento con agenti/farmaci in sperimentazione per la profilassi da COVID-19. Dallo studio non sono stati esclusi i partecipanti con precedente anafilassi o reazioni allergiche gravi a cibi e/o farmaci.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 2:1 a ricevere due iniezioni di vaccino mRNA-1273 (ogni iniezione contenente 100 µg, per una dose totale di 200 µg) o placebo (soluzione salina), a distanza di 28 giorni. Lo studio era in doppio cieco, ad eccezione del personale coinvolto nella preparazione e somministrazione del vaccino, che però non prendeva parte alla conduzione della sperimentazione.

Relativamente alla valutazione della sicurezza, l'obiettivo primario era la sicurezza e la reattogenicità di una dose totale di vaccino (200 µg) somministrata in due iniezioni a distanza di 28 giorni. È stato previsto un diario elettronico per la segnalazione sollecitata giornaliera di reazioni avverse locali e sistemiche fino a 7 giorni dall'iniezione. Le segnalazioni spontanee delle reazioni avverse manifestatesi tra il 1° e il 28° giorno dopo l'iniezione e le segnalazioni degli eventi avversi attesi, degli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trial, degli eventi avversi gravi e dati relativi alla MIS-C sono stati registrati fino alla fine dello studio.

Relativamente all'immunogenicità, l'obiettivo primario era quello di dedurre l'efficacia del vaccino negli adolescenti confrontando le risposte anticorpali sieriche tra gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (inclusi nello studio di fase 2) e i giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 25 anni (inclusi nello studio di fase 3), come misure degli obiettivi primari di entrambi gli studi: il rapporto delle medie geometriche dei titoli anticorpali neutralizzanti lo pseudovirus e la differenza nella risposta sierologica, calcolati 28 giorni dopo la ricezione della seconda dose (giorno 57). I titoli anticorpali neutralizzanti sono stati misurati tramite un test convalidato di pseudovirus basato su lentivirus (D614G) con una concentrazione inibitoria del 50%. Gli anticorpi specifici leganti la proteina spike SARS-CoV-2 sono stati misurati tramite il test *Meso Scale Discovery* e un test di immunoassorbimento enzimatico.

Gli obiettivi secondari includevano l'incidenza a 14 giorni dalla seconda dose di vaccino o placebo dell'infezione da SARS-CoV-2, dell'infezione asintomatica da SARS-CoV-2 e della malattia Covid-19 (definita come la presenza di sintomi clinici coerenti con l'infezione da SARS-CoV-2 e la positività del tampone molecolare). L'efficacia del vaccino è stata calcolata come 1 meno il rapporto dell'incidenza dei casi per 1000 anni-persona tra il gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo (1-Incidence Rate Ratio, IRR).

Il caso di malattia COVID-19 è stato definito primario in presenza di almeno due sintomi sistemici o almeno un sintomo respiratorio più un tampone molecolare positivo tra nasofaringeo, nasale o su campione salivare. A causa di una minore incidenza e gravità dei sintomi di Covid-19 tra gli adolescenti, è stato definito anche un caso secondario in presenza di un sintomo sistemico o respiratorio e tampone molecolare positivo, in accordo ai criteri del CDC (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie).

Su un totale di 3732 adolescenti arruolati tra il 9 dicembre 2020 e il 28 febbraio 2021, 2489 partecipanti sono stati randomizzati al vaccino e 1243 al placebo; solo il 2% dei partecipanti non ha ricevuto la seconda dose, per ritiro del consenso (10 partecipanti) o perché persi al follow-up (8 partecipanti).

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i due gruppi: l'età media dei partecipanti era di 14,3 anni (il 74% aveva dai 12 ai 15 anni), maschi e femmine erano equamente distribuiti (51% vs. 49%, rispettivamente), l'etnia prevalente era quella caucasica (84%) e il 93% della popolazione presentava un indice di massa corporea <30. Le caratteristiche demografiche degli adolescenti (12-17 anni) nello studio di fase 2 erano simili a quelle dei giovani (18-25 anni) nello studio di fase 3.

#### Sicurezza

Relativamente alla segnalazione sollecitata, la frequenza di reazioni avverse locali (prevalentemente dolore al sito di iniezione) è stata più alta nel gruppo vaccinato dopo la prima dose (94,2%) e dopo la seconda (93,4%) rispetto al gruppo placebo (36,8% e 32,6%, rispettivamente). Nel gruppo vaccinato, le reazioni avverse sistemiche sono state segnalate nel 68,5% dei partecipanti dopo la prima dose e nell'86,1% dopo la seconda; di queste sono state definite gravi (di grado 3) il 4,4% e il 13,7% delle segnalazioni, rispettivamente. Le reazioni sistemiche più comuni sono state affaticamento (47,9% dopo la prima dose e 67,8% dopo la seconda), cefalea (44,6% dopo la prima dose e 70,2% dopo la seconda), mialgia e brividi. Le reazioni locali o sistemiche sollecitate generalmente sono persistite in media 4 giorni. Complessivamente, la frequenza delle reazioni avverse sollecitate è stata generalmente simile tra i partecipanti adolescenti e i giovani, ma è stata registrata una frequenza più alta di eritema negli adolescenti.

Gli eventi avversi segnalati spontaneamente fino a 28 giorni dall'iniezione sono stati più frequenti nel gruppo vaccinato (20,5%) rispetto al gruppo placebo (15,9%): gli eventi più comuni si riferivano a linfadenopatia nel sito di iniezione (nel 4,3%) e cefalea (nel 2,4%). Applicando il nesso di causalità, il 12,6% degli eventi segnalati è risultato correlato al vaccino e il 5,8% al placebo. Non si sono verificati decessi, sindrome infiammatoria multisistemica o eventi avversi di particolare interesse. Al momento della stesura dello studio non sono stati segnalati casi di miocardite o pericardite.

#### Immunogenicità-efficacia

Nell'analisi primaria è stata valutata la non inferiorità dei titoli anticorpali neutralizzanti negli adolescenti nello studio di fase 2 rispetto ai giovani nello studio di fase 3. Il rapporto delle medie del titolo anticorpale negli adolescenti rispetto ai giovani adulti era 1,08 (IC 95%, 0,94-1,24). La risposta sierologica è stata del 98,8% tra gli adolescenti e del 98,6% tra i giovani e la differenza assoluta nella risposta sierologica è stata di 0,2 punti percentuali (IC 95%, da -1,8 a 2,4). Pertanto, i criteri di non inferiorità sono stati soddisfatti per entrambi gli obiettivi primari.

Per le analisi secondarie, sulla base della definizione di caso secondario, a causa della bassa incidenza di Covid-19 nella popolazione in studio, l'efficacia del vaccino a 14 giorni dalla seconda iniezione (popolazione inclusa nell'analisi *per-protocol*) è stata del 93,3% (47,9-99,9) e dalla prima dose (popolazione inclusa nell'analisi *intention-to-treat*) è stata del 92,7% (67,8-99,2). Le stime di efficacia del vaccino in termini di prevenzione dall'infezione da SARS-CoV-2 sono state del 55,7% (16,8-76,4) nell'analisi *per-protocol* e del 69,8% (49,9-82,1) nell'analisi *intention-to-treat*.

L'efficacia del vaccino nell'infezione asintomatica è stata stimata del 39,2% (da -24,7 a 69,7) dopo la seconda dose (analisi *per-protocol*) e del 59,5% (28,4-77,3) dopo la prima (analisi *intention-to-treat*).

I risultati di questa analisi ad interim dello studio Teen-COVE permettono di estendere le evidenze sul profilo beneficio-rischio favorevole del vaccino mRNA-1273 anche negli adolescenti. La risposta immunitaria negli adolescenti non era inferiore a quella nei giovani, in base al confronto sia del titolo anticorpale medio che della risposta sierologica, con un simile profilo di sicurezza e reattogenicità.

Il numero di casi documentati di Covid-19 era troppo piccolo per produrre solide evidenze sull'efficacia del vaccino. Tuttavia, sembra che il vaccino abbia indotto, in modo sicuro, livelli di anticorpi antivirali che dovrebbero essere protettivi contro l'infezione da SARS-CoV-2.

**Parole chiave:** vaccino mRNA-1273 Moderna, efficacia, immunogenicità, sicurezza, adolescenti.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Moderna e dai fondi federali dell'Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA).

#### Riferimento bibliografico

Ali K, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. 2021 Aug 11. DOI: 10.1056/NEJMoa2109522.

### **Efficacia e sicurezza del vaccino AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19): risultati della fase 3**

*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Il vaccino AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) è stato approvato nella profilassi della malattia da coronavirus 2019 (CORonaVirus Disease 2019 - COVID-19), trasmessa dal virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), in seguito ai risultati positivi sul profilo di efficacia e sicurezza provenienti da studi clinici condotti in diversi contesti epidemiologici. Dopo l'approvazione, centinaia di milioni di persone in più di 100 paesi in sei continenti hanno ricevuto almeno una dose del vaccino.

Recentemente sono stati pubblicati sulla rivista medico-scientifica The New England Journal of Medicine i risultati dell'analisi primaria di uno studio di fase 3 ancora in corso, condotto allo scopo di valutare efficacia, sicurezza e immunogenicità di due dosi di AZD1222 nella prevenzione di COVID-19 sintomatico e confermato con test molecolare.

Lo studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto in 88 siti individuati negli Stati Uniti, in Cile e in Perù ed è stato progettato da AstraZeneca in collaborazione con il Dipartimento della salute e dei servizi umani (National Institutes of Health).

Tra il 28 agosto 2020 e il 15 gennaio 2021, sono stati arruolati un totale di 32.451 soggetti con età  $\geq 18$  anni ad alto rischio di infezione di SARS-CoV-2 e/o di sviluppo di malattia grave o sintomatica, negativi per SARS-CoV-2 al momento dell'arruolamento e senza precedente infezione di SARS-CoV-2, trattati con due dosi di vaccino o placebo (randomizzati con rapporto 2:1) somministrate a 4 settimane di distanza nei giorni 1 e 29 (range da -3 a +7 giorni). I soggetti sono stati stratificati per fascia d'età (da  $\geq 18$  a 64 anni e  $\geq 65$  anni). I sintomi correlati COVID-19 sono stati monitorati settimanalmente e i partecipanti che mostravano uno o più sintomi sono stati sottoposti al test per SARS-CoV-2 e a visita medica per la diagnosi della malattia. L'efficacia del vaccino è stata valutata attraverso analisi sierologiche per gli anticorpi specifici per SARS-CoV-2, indipendentemente dalla presenza o dalla gravità dei sintomi. Per i soggetti arruolati è stato previsto un monitoraggio complessivo di 730 giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino o placebo, con follow up periodici per la valutazione della sicurezza e della risposta immunitaria.

Gli eventi avversi sono stati registrati per tutti i soggetti arruolati per 28 giorni dalla somministrazione di entrambe le dosi. Per gli eventi avversi gravi, si è proceduto alla registrazione durante l'intero periodo di osservazione previsto dal protocollo. La reattogenicità e l'immunogenicità del vaccino di AZD1222 sono state, inoltre, valutate in una sottopopolazione che ha incluso i primi partecipanti arruolati nello studio negli Stati Uniti, per un totale di 1500 partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, 750 partecipanti di età compresa tra 56 e 69 anni e 750 partecipanti con età  $\geq 70$  anni. La sottopopolazione per la valutazione della reattogenicità ha fornito un diario completo per la registrazione degli eventi avversi in seguito alla vaccinazione e campioni di sangue a giorni 15 e 43.

Lo studio ha definito come esito primario di efficacia la prima insorgenza di COVID-19 confermato tramite test molecolare, insorto dopo almeno 15 giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino/placebo, in pazienti negativi per COVID-19 al basale. Gli esiti secondari sono stati, invece, l'incidenza di sintomi da COVID-19, indipendentemente dalla presenza o meno di una pregressa infezione da SARS-CoV-2, COVID-19 grave, COVID-19 come definito dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC), accesso al pronto

soccorso correlato a COVID-19 e infezione da SARS-CoV-2 confermata tramite test di laboratorio indipendentemente dai sintomi o dalla gravità.

L'immunogenicità è stata valutata tramite test sierologici per la ricerca di anticorpi rivolti contro la proteina spike e le proteine del nucleocapside e di anticorpi neutralizzanti.

La data limite dei dati per l'analisi primaria è stata fissata al 5 marzo 2021 ed il numero minimo di eventi di COVID-19 richiesto per la stessa era di circa 150 casi. Tutti i casi verificatisi prima della data limite sono stati analizzati. Tutti i decessi correlati all'insorgenza di COVID-19 sono stati inclusi come parametro per la valutazione dell'esito primario, mentre gli altri sono stati trattati come eventi incidenti.

Ogni partecipante è stato classificato come affetto da COVID-19 sintomatico o meno prima della fine del periodo di follow-up, in quanto l'esito primario di efficacia era una variabile di risposta binaria. Pertanto, il rischio relativo dell'incidenza di infezione sintomatica tra i due gruppi è stato valutato tramite l'utilizzazione di un modello di regressione di Poisson con varianza corretta per il tempo di follow-up. L'efficacia del vaccino è stata valutata come 1 meno il rischio relativo, con i risultati espressi in percentuale. Il criterio del successo era rappresentato dalla significatività statistica con una stima del punto di efficacia del vaccino pari ad almeno il 50%. La robustezza dell'analisi relativa all'esito primario è stata valutata tramite l'applicazione di un'analisi di sensibilità con l'uso di un approccio di imputazione multipla.

Dei 32.451 partecipanti arruolati, 21.635 hanno ricevuto il vaccino AZD1222 e 10.816 placebo. L'età media dei partecipanti era di 50,2 ( $\pm 15,9$  anni), il 59,2% presentava almeno una condizione concomitante e il 55,6% era di genere maschile. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono risultate sovrapponibili fra i due gruppi. Inoltre, 347 soggetti del gruppo vaccino (1,6%) e 169 del gruppo placebo (1,6%) presentava un'infezione da HIV controllata al momento dell'arruolamento.

Il 37% (n=11.972) dei partecipanti, di cui 8771 (40,6%) del gruppo vaccino e 3201 (29,7%) nel gruppo placebo, ha riportato almeno un evento avverso, per un totale di 23.538 eventi avversi. Gli eventi avversi più comuni, insorti entro 28 giorni dopo una qualsiasi dose di vaccino/placebo in almeno il 5% dei partecipanti, sono stati dolore generalizzato (8,2% dei soggetti del gruppo vaccino e 2,3% dei partecipanti del gruppo placebo), cefalea (6,2% e 4,6%), dolore al sito di iniezione (6,8% e 2,0%) e affaticamento (5,1% e 3,5%). Inoltre, entro 28 giorni dopo una qualsiasi dose di vaccino/placebo lo 0,5% dei partecipanti di ciascun gruppo ha manifestato un evento avverso grave. Nello specifico, si sono manifestati 119 eventi avversi gravi in 101 soggetti del gruppo vaccino e 59 in 53 partecipanti del gruppo placebo. Durante lo studio, si sono verificati 14 decessi, 7 per ogni gruppo, nessuno dei quali è stato correlato dagli sperimentatori alla somministrazione del vaccino/placebo. Due decessi del gruppo placebo sono stati correlati all'insorgenza di COVID-19. La distribuzione degli eventi avversi di speciale interesse o che hanno richiesto l'intervento medico, con insorgenza entro 28 giorni da una delle due dosi, è risultata simile tra i gruppi. Tra gli eventi avversi di speciale interesse sono stati osservati: condizioni immuno-mediate (1,8% nel gruppo AZD1222 e 3,4% nel gruppo placebo), eventi neurologici (0,5% nel gruppo AZD1222 e 0,4% nel gruppo placebo), vascolari (0,1% nel gruppo AZD1222 e <0,1% nel gruppo placebo) ed ematologici (<0,1% in entrambi i gruppi). Nello specifico, le incidenze di trombosi venosa profonda (<0,1% in entrambi i gruppi), embolia polmonare (<0,1% in entrambi i gruppi), trombocitopenia (<0,1% nel gruppo AZD1222 e nessuno nel gruppo placebo) e la trombocitopenia immunitaria (nessuna nel gruppo AZD1222 e <0,1% nel gruppo placebo) erano basse e simili nei gruppi. In nessuno dei gruppi si sono verificati casi di trombosi associata a trombocitopenia, trombosi del seno venoso cerebrale o trombosi venosa in altre sedi. Nel sottogruppo della reattogenicità, gli eventi avversi, sia locali che sistemici, si sono manifestati prevalentemente nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo (74,1% per gli eventi locali e 71,6% per i sistemici del gruppo vaccino rispetto a 24,4% e 53% del gruppo placebo rispettivamente). Il 92,6% degli eventi era di grado lieve o moderato. Inoltre, tali reazioni si sono manifestati con maggiore frequenza dopo la prima dose rispetto alla seconda, nella fascia d'età 18-64 anni con una risoluzione entro 2 giorni dall'insorgenza.

Per la valutazione dell'end point primario sono stati inclusi nello studio 17.662 partecipanti del gruppo AZD1222 e 8550 del gruppo placebo che hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione. La durata mediana dei follow-up dalla seconda dose al cutoff dei dati è stata di 61 giorni. (intervallo, da 1 a 129) in entrambi i gruppi. In totale, si sono manifestati 203 COVID-19 sintomatici, di cui 73 nel gruppo vaccino (0,4%) e 130 nel gruppo placebo (1,5%).

Pertanto, l'efficacia complessiva del vaccino è risultata pari a 74% (intervallo di confidenza - IC - da 65,3 a 80,5;  $P < 0,001$ ). Stratificando per caratteristiche cliniche e demografiche, l'efficacia del vaccino è risultata pari a 72,8% (IC 95%, da 63,4 a 79,9) nei soggetti con età compresa tra 18 e 64 anni ed a 83,5% (IC 95%, da 54,2 a 94,1) nei partecipanti con età  $\geq 65$  anni, senza differenze rilevanti per genere, etnia, presenza e tipo di condizione concomitante e test sierologico per SARS-CoV-2 prima dell'arruolamento.

Relativamente agli endpoint secondari, nella popolazione che ha completato il ciclo vaccinale si sono manifestati 8 casi di COVID-19 grave tra gli 8550 partecipanti trattati con placebo ( $< 0,1\%$ ), mentre nessun caso si è manifestato nel gruppo vaccino. L'efficacia del vaccino nella prevenzione di COVID-19 definita dai criteri del CDC è stata pari a 69,7% (IC 95%, da 60,7 a 76,6;  $P < 0,001$ ) e del 94,8% (IC 95%, da 59,0 a 99,3;  $P = 0,005$ ) nella prevenzione degli accessi ai pronto soccorso per COVID-19 ( $n = 1$ ,  $< 0,1\%$  per il gruppo vaccino e  $n = 9$ ,  $0,1\%$  per il gruppo placebo). L'efficacia stimata del vaccino contro i ricoveri correlati a COVID-19 è stata del 94,2% (IC 95%, da 53,3 a 99,3). AZD1222 è risultato efficace nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2, come misurato dalla sieroconversione dell'anticorpo nucleocapside 15 giorni o più dopo la seconda dose. Tale valutazione è stata effettuata per tutti i partecipanti che sono risultati positivi agli anticorpi nucleocapside SARS-CoV-2 indipendentemente dai sintomi o dalla gravità (64,3%; 95% CI, da 56,1 a 71,0;  $P < 0,001$ ).

I partecipanti che hanno ricevuto AZD1222 ed erano sieronegativi all'arruolamento hanno mostrato forti risposte IgG sieriche indotte dal vaccino alla proteina spike. I livelli di anticorpi neutralizzanti erano superiori nel gruppo AZD1222, con un incremento dopo una seconda dose, mentre sono rimasti bassi durante lo studio nel gruppo placebo.

Infine, è stato effettuato il sequenziamento dell'intero genoma dei campioni di saliva ottenuti da 176 partecipanti nel gruppo AZD1222 e 183 partecipanti nel gruppo placebo che hanno sviluppato la malattia, indipendentemente dai sintomi. Sono state evidenziate 4 varianti preoccupanti, comprese le varianti alfa e beta, mentre tra le varianti di interesse osservate, epsilon era la più comune (ceppo B.1.429 in 14 partecipanti e ceppo B.1.427 in 3 partecipanti) seguita da iota (B.1.526 in 1 partecipante).

Sebbene lo studio sia ancora in corso, i risultati preliminari suggeriscono che la somministrazione di AZD1222 sia efficace per la prevenzione della COVID-19 sintomatica, in particolare nella forma grave.

**Riferimenti bibliografici:** Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, Neuzil KM, Hahn W, Hunt J, Mulligan MJ, McEvoy C, DeJesus E, Hassman M, Little SJ, Pahud BA, Durbin A, Pickrell P, Daar ES, Bush L, Solis J, Carr QO, Oyedele T, Buchbinder S, Cowden J, Vargas SL, Benavides AG, Call R, Keefer MC, Kirkpatrick BD, Pullman J, Tong T, Isaacs MB, Benkeser D, Janes HE, Nason MC, Green JA, Kelly EJ, Maaske J, Mueller N, Shoemaker K, Takas T, Marshall RP, Pangalos MN, Villafana T, Gonzalez-Lopez A; AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Sep 29.

**Conflitto di interessi:** Corey L, Daar ES, DeJesus E, Durbin A, Falsey AR, Gonzalez-Lopez A, Green JA, Hassman M, Hirsch I, Kelly EJ, Little SJ, Maaske J, Marshall RP, McEvoy C, Mueller N, Mulligan MJ, Neuzil KM, Oyedele T, Pahud BA, Pangalos MN, Shoemaker K, Sobieszczyk ME, Sproule S, Takas T, Villafana T dichiarano di avere conflitti di interesse. La cui dichiarazione in forma completa è riportata su NEJM.org al seguente link:

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2105290/suppl\\_file/nejmoa2105290\\_disclosures.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2105290/suppl_file/nejmoa2105290_disclosures.pdf)

**Parole chiave:** vaccino, COVID-19, efficacia, sicurezza, immunogenicità

**Sicurezza ed efficacia clinica del doppio switch dall'originator infliximab ai biosimilari CT-P13 e SB2 in pazienti con malattie infiammatorie intestinali (SCESICS): uno studio di coorte multicentrico**

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

I farmaci biosimilari sono stati definiti dall'Agenzia Europea dei Medicinali come "medicinali molto simili ad un altro medicinale biologico già commercializzato nell'Unione Europea (il

cosiddetto 'medicinale di riferimento')", e costituiscono una rilevante opportunità di risparmio sui costi della terapia biologica nei pazienti affetti da particolari patologie che prevedono questi tipi di trattamenti.

Il primo biosimilare infliximab (IFX), il farmaco CT-P13, è stato autorizzato nel 2015 e da allora è entrato nel mercato dell'Unione Europea (UE) per tutte le indicazioni del farmaco di riferimento, comprese le malattie infiammatorie intestinali (IBD, Inflammatory Bowel Disease) morbo di Crohn (CD, Crohn Disease) e colite ulcerosa (UC, Ulcerative Colitis). Dal 2015, CT-P13 è stato progressivamente prescritto nell'UE sia per i pazienti naïve (ovvero mai trattati con IFX), sia per i pazienti che avevano già ricevuto IFX, sostituendo così l'IFX originator.

Nello specifico, l'analisi retrospettiva del presente studio è stata effettuata considerando i pazienti che hanno completato un doppio switch di farmaco (da IFX originator a CT-P13 e infine SB2) con l'obiettivo di analizzarne la sicurezza e l'efficacia. Il rationale di tale valutazione risiedeva nel fatto che il primo studio clinico effettuato in doppio cieco (studio NOR-SWITCH) aveva dimostrato la non inferiorità di un trattamento con il biosimilare CT-P13 quando questo faceva seguito ad IFX originator (switch originator-biosimilare), sebbene tale inferiorità non fosse stata dimostrata nelle singole patologie infiammatorie croniche. Inoltre, un ulteriore studio di fase III in pazienti con artrite reumatoide aveva confermato la bioequivalenza tra originator e biosimilare SB2.

Questo studio retrospettivo è stato condotto in otto centri della Lombardia, raccogliendo dati di pazienti affetti da IBD e sottoposti a doppio switch di infliximab come sopra descritto, compresi in un periodo da Novembre 2018 a Maggio 2019. Come gruppo di controllo dello studio, sono stati considerati pazienti che avevano effettuato soltanto il primo switch (da originator a CT-P13).

I pazienti eleggibili per questo tipo di studio dovevano avere almeno 18 anni, una diagnosi conclamata di CD o UC con almeno 6 mesi di follow-up, e tali criteri erano valevoli anche per i soggetti che avevano effettuato il secondo switch. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con diagnosi di IBD non classificata o affetti da altre comorbidità (patologie tumorali, infezioni, malattie psichiatriche), nonché le donne in gravidanza e allattamento.

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di stabilire la sicurezza del doppio switch di IFX nei pazienti arruolati, valutando il numero e le caratteristiche degli eventi avversi (AE), il tasso di tali eventi nel tempo e la percentuale di pazienti che hanno dovuto interrompere forzatamente IFX a causa di AE dopo l'inizio della terapia con SB2. Gli obiettivi secondari sono stati quelli di valutare l'efficacia della strategia di doppio switch (definita come il tasso di remissioni cliniche alla settimana 24 e alla fine del follow-up), il tasso di perdita di risposta nel tempo, la valutazione di qualsiasi differenza nei risultati di sicurezza ed efficacia tra il gruppo a doppio switch e il gruppo di controllo (pazienti a passaggio singolo), e trovare eventuali fattori predittivi clinici di sicurezza ed efficacia di base. La perdita di risposta è stata definita come una risposta iniziale a CT-P13, seguita da una risposta diminuita o meno duratura nel tempo che ha portato all'interruzione o all'ottimizzazione del farmaco, che è stata eseguita aumentando il dosaggio a 10 mg/kg o riducendo gli intervalli di dose a ogni 4-6 settimane.

Tra novembre 2018 e maggio 2019, un totale di 52 pazienti con IBD precedentemente passati da IFX originator a CT-P13 sono stati sottoposti a un secondo passaggio a SB2. I pazienti arruolati erano il 63% uomini con un'età media alla diagnosi di  $41 \pm 11$  anni, dei quali il 75% con CD e il 25% con UC. Le principali indicazioni per la terapia IFX erano la gravità della malattia (50%) e la dipendenza da steroidi (25%). Una eventuale precedente ottimizzazione della terapia (ad esempio, IFX ogni 6 oppure 4 settimane o IFX 10 mg/kg ogni 8 settimane) è stata mantenuta.

Il gruppo di controllo a singolo passaggio da IFX a CT-P13 comprendeva 66 pazienti con IBD. Il gruppo con doppio switch ha avuto una durata della malattia più breve e una minor durata della terapia a base di IFX prima del passaggio, rispetto al gruppo con switch singolo. Per normalizzare le caratteristiche dei pazienti tra i gruppi, è stato utilizzato il propensity score IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting).

Nei pazienti su cui è stato effettuato il doppio switch, la durata totale mediana della terapia biosimilare con IFX è stata di 113 settimane (intervalli di confidenza al 95%, IC95 39-214), che includeva 69 settimane (IC95 6-174) con CT-P13 e 40 settimane (IC95 8-48) con la terapia a base di SB2.

Le proporzioni complessive a 24 e 52 settimane di pazienti che hanno continuato la terapia con IFX nel tempo sono state rispettivamente del 98% (IC95 94–100) e del 90% (IC95 81–99). Dopo aver iniziato la terapia con SB2, quattro pazienti (7,6%) hanno manifestato un totale di cinque AE, tutti di grado lieve-moderato. Non sono stati osservati AE di grado grave correlati al trattamento, con particolare riferimento a neoplasie o morte.

Degno di nota, dopo il secondo switch non si sono verificate reazioni all'infusione, mentre gli AE osservati sono stati per lo più classificati come dermatologici, infettivi o articolari, inclusi rash purpurico agli arti inferiori, peggioramento della psoriasi preesistente, herpes zoster del tronco, herpes genitale ricorrente e un caso di artralgia de novo che giustificava una consulenza reumatologica. Gli AE hanno portato all'interruzione di SB2 in due pazienti (4%), già precedentemente sofferenti di herpes genitale ricorrente e porpora cutanea. Tali lesioni sono andate incontro a risoluzione dopo la sospensione del farmaco. L'analisi di sopravvivenza (Kaplan-Meier) ha mostrato che le proporzioni di pazienti che non hanno interrotto la terapia con IFX a causa di AE nel tempo erano del 98% (IC95 94–100) alla settimana 24 e del 96% (IC95 91–100) alla settimana 52. Sulla base dell'analisi di regressione di Cox non sono state osservate differenze nei tassi di interruzione di IFX a causa di AE nel tempo tra i pazienti con doppio o singolo switch. Inoltre, non sono state riscontrate differenze nella frequenza degli AE complessivi e specifici tra la strategia a doppio e singolo switch. Infine, non sono stati identificati parametri clinici utili per predire il tasso di interruzione di IFX per gli AE nel tempo nel gruppo di pazienti con doppio switch.

Per quanto riguarda l'efficacia, il periodo di follow-up mediano dopo il secondo switch è stato di 72 settimane (IC95 24–171). Solo due pazienti sono stati trattati con una combinazione di SB2 e azatioprina, entrambi già in terapia di combinazione prima del secondo switch. Alla settimana 24 successiva al passaggio ad SB2, la remissione clinica è stata mantenuta in 49 dei 52 pazienti (94%). Tra i 3 pazienti non in remissione clinica alla settimana 24, uno ha raggiunto una risposta clinica con IFX ottimizzato (eseguita già durante la terapia con CT-P13) ed è stato successivamente mantenuto con IFX. Gli altri 2 pazienti hanno interrotto la terapia prima della settimana 24 a causa della perdita permanente della risposta nonostante l'ottimizzazione. Non sono state osservate differenze nei tassi di remissione clinica alla settimana 24 quando sono state confrontate le strategie a doppio e singolo switch. Dopo la settimana 24, l'ottimizzazione della dose di IFX (SB2) attraverso la riduzione della velocità di infusione era necessaria per quattro pazienti: 1 paziente ha poi recuperato la risposta ed è stato quindi considerato in remissione clinica alla fine del follow-up, mentre 3 pazienti hanno perso in modo permanente la risposta nonostante l'ottimizzazione dopo la settimana 24. Pertanto, 46 dei 52 pazienti (88%) erano in remissione clinica alla fine del follow-up. Nel complesso, SB2 è stato interrotto per perdita di risposta in 5 pazienti.

Secondo l'analisi di sopravvivenza (test di Kaplan-Meier), le proporzioni di pazienti che hanno mantenuto la risposta clinica nel tempo (compresi i pazienti che hanno recuperato la loro risposta dopo l'ottimizzazione) sono stati del 98% (IC95 94-100) alla settimana 24 e del 91% (IC95, 83-99) alla settimana 52. Dopo il confronto con il gruppo di controllo con singolo switch, non sono state riscontrate differenze nella perdita dei tassi di risposta clinica secondo l'analisi di regressione di Cox sia della coorte originale (HR 0,7 e IC95, 0,3-1,7, p=0,40) che della coorte pesata con IPTW (HR 0,9 e IC95 0,2-3,4, p=0,86). Non sono stati identificati parametri clinici utili per predire la remissione clinica alla settimana 24 e alla fine del follow-up dopo il secondo switch. Inoltre, non sono state osservate variazioni nei marcatori biochimici e nella calprotectina fecale, né ricoveri o interventi chirurgici addominali correlati a IBD durante il follow-up dopo il secondo switch.

I dati riportati da questa analisi retrospettiva mostrano che il doppio switch da IFX a CT-P13 e successivamente a SB2 è efficace e sicuro nei pazienti con UC e CD, anche se sono necessari ulteriori dati sull'immunogenicità, che dovranno essere confermati in più ampie popolazioni di pazienti arruolate in futuri studi prospettici.

**Conflitti d'interesse:** Nessun conflitto d'interesse è stato dichiarato.

**Riferimenti bibliografici:** Mazza S, Piazza O, Sed N, Conforti FS, et al. Safety and clinical efficacy of the double switch from originator infliximab to biosimilars CT-P13 and SB2 in patients with inflammatory bowel diseases (SCESICS): A multicenter cohort study. Clin Transl Sci. 2021;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/cts.13131>.

**Terapia antitrombotica nei pazienti con malattia epatica: tendenze di prescrizione, aderenza, persistenza e impatto su ictus e sanguinamento**

A cura del Dott. Emiliano Cappello e del Dott. Marco Tuccori

Le malattie epatiche hanno un impatto di grande rilievo sulla salute pubblica e la loro prevalenza è in costante aumento. Ad esempio, la steatosi epatica non alcolica colpisce due miliardi di individui in tutto il mondo. Inoltre, a causa della condivisione di determinati fattori di rischio, molti pazienti con malattie epatiche sviluppano malattie cardiovascolari e disturbi coagulativi. Poiché le malattie del fegato influenzano la clearance epatica di molti farmaci, in questi pazienti la risposta ai farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici può risultare alterata.

Tramite l'analisi delle cartelle cliniche di assistenza primaria e secondaria, questo studio vuole indagare le variazioni geografiche nella prevalenza di prescrizione di 5 anticoagulanti e 5 farmaci antiaggreganti piastrinici in soggetti con e senza malattie del fegato, stimare l'aderenza e la persistenza con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici in persone con e senza malattia epatica, ed esplorare i fattori clinici associati al rischio di non aderenza e non persistenza. Inoltre lo studio va ad indagare le interazioni tra aderenza e persistenza, l'impatto dell'aderenza sul rischio di sanguinamento e l'impatto della non aderenza sul rischio di ictus ischemico.

Sono state analizzate le cartelle cliniche elettroniche in una coorte di 3.929.596 adulti di età maggiore a 30 anni dal 1998 al 2020 nel Regno Unito. Sono stati considerati 5 tipi di anticoagulanti (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban e warfarin) e 5 tipi di antiaggreganti piastrinici (aspirina, clopidogrel, dipiridamolo, prasugrel e ticagrelor). Per l'analisi sui pazienti con malattia epatica, sono stati considerati tutti gli individui con almeno una di queste 6 possibili diagnosi: epatopatia alcolica (ALD - Alcoholic liver disease), malattia epatica autoimmune (epatite autoimmune e colangite biliare primitiva), cirrosi, infezione cronica da epatite B (HBV), infezione cronica da epatite C (HCV) o steatosi epatica non alcolica (NAFLD - Non-alcoholic fatty liver disease). Le valutazioni di aderenza e persistenza sono state effettuate a 6 mesi e a 12 mesi.

Tra i pazienti con una delle 6 malattie epatiche considerate sono stati identificati 4.237 individui con fibrillazione atriale (indicazione per gli anticoagulanti) e 4.929 individui con infarto miocardico, attacco ischemico transitorio, angina instabile o malattia arteriosa periferica (indicazione per antiaggreganti antiplastrinici). Tra i pazienti senza malattia epatica, sono stati identificati 321.510 individui con indicazioni per terapia anticoagulante e 386.643 individui con indicazioni per la terapia antiaggregante.

Tra gli individui drug-naïve, la prevalenza di prescrizione di qualsiasi anticoagulante e qualsiasi antiaggregante in pazienti con una qualsiasi delle 6 malattie del fegato era più bassa nei pazienti con malattia epatica rispetto agli individui senza malattia epatica: anticoagulanti (20,6% vs. 33,5%) e antiplastrinici (56,2% vs. 71,1%).

Nel complesso, la persistenza a 12 mesi per qualsiasi anticoagulante era simile nei pazienti con e senza malattia epatica (rispettivamente 65,4% e 64,8%). Per gli antiplastrinici, la persistenza è stata del 68,4% nei pazienti con malattia epatica e del 67,2% nei pazienti senza malattia epatica.

Sebbene avessero una prevalenza di prescrizione inferiore, i pazienti con malattia epatica a cui sono stati prescritti farmaci antitrombotici e con 12 mesi di follow-up hanno avuto una maggiore aderenza rispetto alle persone senza malattia epatica a cui sono stati prescritti farmaci antitrombotici e con 12 mesi di follow-up: anticoagulanti (33,1% vs. 29,4%) e antiaggreganti piastrinici (40,9% contro 34,4%). L'aderenza è stata stimata in base alla proporzione di giorni coperti (PDC) nei 12 mesi successivi alla prima prescrizione. I pazienti con PDC > 80% sono stati considerati aderenti.

L'interruzione dopo la prima prescrizione (non aderenza primaria) agli anticoagulanti era più elevata nelle persone con malattia epatica (7,9%) rispetto alle persone senza malattia epatica

(4,7%). Anche la non aderenza primaria agli antiaggreganti piastrinici era maggiore nelle persone con malattia epatica (6,2%) rispetto a quelle senza malattia epatica (4,4%).

L'aumento del carico di comorbidità (secondo il punteggio CHA2DS2-VASc) era associato a un rischio ridotto di non aderenza e di non persistenza con gli anticoagulanti.

I tassi complessivi di "non aderenza e non persistenza" erano più alti per il warfarin (rispetto ad apixaban e rivaroxaban) e l'aspirina (rispetto a clopidogrel o dipiridamolo) nei pazienti con e senza malattia epatica.

Tra i pazienti senza malattia epatica, la mancata assunzione di farmaci antitrombotici superiore a 3 mesi è stata associata a un rischio maggiore di ictus, tuttavia, l'aderenza a questi farmaci è stata associata a un piccolo aumento del rischio di sanguinamento. I pazienti con malattia del fegato (rispetto a quelli senza malattia del fegato) hanno avuto maggiori rischi di ictus, soprattutto dopo interruzione di terapia antiaggregante superiore a 3 mesi. I pazienti con malattia epatica che erano aderenti agli antiaggreganti, tuttavia, avevano un rischio più elevato di sanguinamento rispetto ai pazienti senza malattia epatica.

Lo studio ha inoltre evidenziato variazioni geografiche significative nella prevalenza di prescrizione, aderenza e persistenza con i farmaci antitrombotici.

Questo studio è il primo a indagare la prevalenza, l'aderenza, la persistenza, la sicurezza e l'efficacia della prescrizione di antitrombotici in pazienti con e senza malattia epatica utilizzando un'unica coorte nazionale. È stata osservata una tendenza generale di una minore prevalenza di prescrizione di anticoagulanti e antiplastrinici nei pazienti con malattia epatica rispetto a quelli senza malattia epatica. Inoltre si osserva che l'aderenza a qualsiasi terapia anticoagulante o antiaggregante non era ottimale nei pazienti con e senza malattia epatica. A 1 anno dell'inizio del trattamento meno del 50% dei pazienti ha mantenuto l'aderenza ai farmaci. L'interruzione della terapia antitrombotica dopo la prima prescrizione era più comune nei pazienti con malattia epatica. Poiché i pazienti con malattie del fegato sono esclusi dai principali studi randomizzati per questi farmaci, questi risultati riportano dati utili per ottimizzarne l'uso razionale in questa particolare tipologia di pazienti.

**Parole chiave:** antiaggreganti, anticoagulanti, malattia del fegato, aderenza, persistenza, schema di prescrizione, ictus, sanguinamento.

**Conflitto d'interessi:** nessun conflitto d'interessi dichiarato

**Riferimenti bibliografici:**

Wai Hoong Chang, Stefanie H. Mueller, Yen Yi Tan, Alvina G. Lai. Antithrombotic therapy in patients with liver disease: population-based insights on variations in prescribing trends, adherence, persistence and impact on stroke and bleeding. The Lancet Regional Health Europe. September 07, 2021 DOI:https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100222

---

---

## 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. Emiliano Cappello (Università di Pisa)  
Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa)  
Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania)  
Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa)  
Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania)  
Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)  
Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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.

---

---