



Newsletter numero 303 del 01.08.2021

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

- Efficacia dei vaccini COVID-19 contro la variante Delta
- Efficacia e sicurezza di Adalimumab nei pazienti pediatrici con colite ulcerosa da moderata a grave (ENVISION I): uno studio di fase 3, randomizzato e controllato
- Tirzepatide verso semaglutide in pazienti affetti da diabete di tipo 2: risultati di uno studio clinico di fase III (SURPASS-2)
- Ruxolitinib per la malattia cronica del trapianto contro l'ospite refrattaria ai glucocorticoidi

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Prestazioni del kit di autodiagnosi a flusso laterale rapido Coronavirus Innova nello studio pilota su pazienti asintomatici a Liverpool: studio basato su una coorte di popolazione
- Analisi delle approvazioni pre-market di dispositivi medici ad alto rischio con indicazioni pediatriche, da parte della Food and Drug Administration

Efficacia dei vaccini COVID-19 contro la variante Delta

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

La variante B.1.617.2 (delta) del virus SARS-CoV-2 ha contribuito ad un aumento di casi di COVID-19 registrato inizialmente in India nel Marzo 2021, ma ora presente in 43 paesi in tutto il mondo, compreso il Regno Unito che ha registrato un'impennata di casi. I dati di efficacia dei vaccini BNT162b2 (Comirnaty, prodotto da Pfizer-BioNTech) e ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria, di Astrazeneca), contro gli esiti clinici della malattia COVID-19 causata da questa variante sono ancora limitati.

La variante delta è caratterizzata da mutazioni della proteina spike T19R, Δ157-158, L452R, T478K, D614G, P681R e D950N, molte delle quali possono influenzare le risposte immunitarie dirette verso le regioni antigeniche chiave della proteina legante il recettore (452 e 478) e la delezione di parte del dominio N-terminale. P681R si trova nel sito di scissione S1-S2 e sembra che i ceppi con mutazioni in tale sito si replichino maggiormente, comportando un aumento della carica virale e della trasmissione.

Il presente studio ha lo scopo di valutare l'efficacia dei due vaccini Covid-19, Comirnaty e Vaxzevria, contro la malattia COVID-19 sintomatica causata dalla variante Delta.

I dati delle persone vaccinate in Inghilterra, inclusa la data di ricezione di ciascuna dose e il tipo di vaccino, sono stati estratti il 17 Maggio 2021 dal *National Immunisation Management System*, un registro nazionale inglese delle vaccinazioni. Lo stato di vaccinazione è stato classificato come a) ricezione di una dose di vaccino tra le persone con insorgenza dei sintomi dopo almeno 21 giorni dalla prima dose fino al giorno prima della ricezione della seconda dose; b) ricezione della seconda dose tra le persone con insorgenza dei sintomi dopo almeno 14 giorni dalla seconda dose.

Nel Regno Unito, il test molecolare (o PCR) per SARS-CoV-2 è disponibile per chiunque presenti sintomi compatibili con il Covid-19 (temperatura elevata, tosse continua di nuova insorgenza, o perdita o alterazione dell'olfatto o del gusto) e viene effettuato in ospedali e laboratori di analisi, nonché presso i *drive-through* o a domicilio. Sono stati estratti i dati di tutti i test molecolari positivi tra il 26 ottobre 2020 e il 16 maggio 2021, e come controllo anche quelli negativi. Le varianti delta (la cui circolazione è aumentata dal 10% nel febbraio 2021 a circa il 60% nel maggio 2021) e alfa sono state identificate tramite il sequenziamento dell'intero genoma presso una rete di laboratori, tra cui il *Wellcome Sanger Institute*. Le tre fonti di dati sopra sono state collegate tra di loro e con l'anagrafica tramite il numero del Servizio sanitario nazionale (un codice identificativo univoco per ogni persona che riceve cure mediche nel Regno Unito).

Sono stati inclusi nello studio 19.109 casi sintomatici di COVID-19 causata dalla variante alfa (n= 14.837) o delta (n= 4.272), con almeno 16 anni di età, vaccinati con Vaxzevria o Comirnaty secondo un programma appropriato, e per i quali era disponibile il test di sequenziamento genomico del virus.

Rispetto alla popolazione infettata dalla variante alfa del virus, quella colpita dalla variante delta era stata maggiormente all'estero (1,2% vs. 0,7%, variante delta vs. variante alfa rispettivamente), aveva avuto prevalentemente l'infezione nelle ultime settimane ed era prevalentemente di etnia indiana/anglo-indiana (16,5% vs. 3,1%), pakistana/anglo-pakistana (16,5% vs. 3,1%) o di qualsiasi altra origine asiatica (4,4% vs. 1,9%). Non sono emerse differenze significative in termini di età, con il 36,1% dei casi totali tra i 16 e i 30 anni e solo pochi casi (1,4%) di ultrasettantenni.

Nell'analisi in cui sono stati raggruppati i dati delle persone che hanno ricevuto uno dei due vaccini, l'efficacia è stata notevolmente inferiore dopo la prima dose di vaccino tra le persone colpite dalla variante delta (30,7%; IC al 95%: 25,2-35,7) rispetto a quelle con la variante alfa (48,7%; IC al 95%: 45,5-51,7). I risultati per la prima dose erano simili per entrambi i vaccini, con una differenza di efficacia del vaccino contro la variante delta rispetto alla variante alfa di 11,9 punti percentuali con il vaccino di Pfizer-BioNTech (47,5% vs. 35,6%, rispettivamente) e 18,7 punti percentuali con il vaccino di Astrazeneca (48,7% vs. 30,0%).

Tali differenze si sono ridotte molto tra le persone che avevano ricevuto la seconda dose di vaccino. L'efficacia di entrambi i vaccini è stata dell'87,5% (IC 95%:85,1-89,5) con la variante

alfa e del 79,6% (IC 95%, 76,7-82,1) con la variante delta. Con il vaccino Comirnaty, è stata osservata una piccola differenza di efficacia verso le due varianti dopo la seconda dose (93,7% vs. 88,0%, alfa vs. delta) che si è ridotta con il vaccino Vaxzevria (74,5% vs. 67,0%).

Nell'analisi caso-controllo, è stato osservato un chiaro effetto di entrambi i vaccini, Comirnaty e Vaxzevria contro la malattia sintomatica COVID-19 causata dalla variante delta, con alti livelli di efficacia dopo due dosi. L'efficacia stimata era di circa il 36% con una singola dose e dell'88% con due dosi del vaccino Comirnaty e di circa il 30% con una singola dose e il 67% con due dosi del vaccino Vaxzevria.

Nell'interpretazione dei risultati bisogna tenere in considerazione alcuni limiti intrinseci alla natura del disegno caso-controllo, ovvero che nonostante le analisi siano state corrette per le principali caratteristiche della popolazione, alcuni fattori di confondimento residuali potrebbero aver influenzato le stime di efficacia dei vaccini.

Conflitto di interesse: lo studio è stato approvato dal Public Health England e il Covid-19 Genomics UK Consortium (COG-UK) è supportato da finanziamenti del Medical Research Council, parte di UK Research and Innovation, National Institute of Health Research e Genome Research, che opera come Wellcome Sanger Institute. Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: vaccini covid-19, variante delta, caso-controllo.

Riferimento bibliografico

Lopez Bernal J, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Eng J Med. July 21, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2108891

Efficacia e sicurezza di Adalimumab nei pazienti pediatrici con colite ulcerosa da moderata a grave (ENVISION I): uno studio di fase 3, randomizzato e controllato

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

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria intestinale cronica che colpisce bambini e adulti. Studi precedenti hanno riportato che l'8-25% dei pazienti presenta sintomi prima dei 18 anni e l'incidenza è in aumento nei pazienti pediatrici. Il decorso della malattia tende ad essere più grave tra i bambini con un'età inferiore ai 18 anni (l'82% dei casi a esordio pediatrico rispetto al 47% dei casi ad esordio in età adulta). Adalimumab è un anticorpo monoclonale diretto contro TNF (dall'inglese Tumor Necrosis Factor) somministrato per via sottocutanea e domiciliare, completamente umano, approvato per la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e, a partire da settembre 2020, anche in quella pediatrica. Inoltre, è stato approvato anche per la malattia di Crohn adulta e pediatrica e altre malattie infiammatorie immuno-mediate.

Precedentemente a questo studio era presente un'esigenza terapeutica non soddisfatta, data dall'uso del solo Infliximab come anticorpo monoclonale anti-TNF approvato per la cura della colite ulcerosa pediatrica. Questa opzione terapeutica è di difficile gestione, in quanto richiede infusioni somministrate da operatori sanitari a causa della sua immunogenicità. L'obiettivo dello studio di fase 3 "ENVISION I" è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di adalimumab, mostrando la superiorità rispetto al placebo nei bambini con colite ulcerosa da moderata a grave.

ENVISION I è stato progettato come uno studio di fase 3 in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio ha incluso un periodo di induzione di 8 settimane seguito da un periodo di mantenimento di 44 settimane, arruolando bambini (di età compresa tra 4 e 17 anni) con colite ulcerosa da moderata a grave in 19 centri tutto il mondo. I pazienti eleggibili con diagnosi di colite ulcerosa da 12 settimane o più prima dello screening, attiva da moderata a grave, nonostante dosi stabili di trattamento concomitante con corticosteroidi orali (2 mg al giorno di prednisone orale o equivalente, non superiore a 40 mg al giorno, o 3 mg al giorno di

budesonide orale, non superiore a 9 mg al giorno) o immunosoppressori (metotrexato 15 mg/m² di superficie corporea a settimana, azatioprina 1,5 mg/kg al giorno o mercaptopurina >1 mg/kg al giorno). Inoltre, erano eleggibili pazienti che assumevano sia corticosteroidi orali che immunosoppressori ed avevano documentato intolleranza o nessuna risposta a questi farmaci.

Sono stati esclusi i pazienti che nella loro storia clinica avevano presentato morbo di Crohn, malattia infiammatoria intestinale non classificata, colite fulminante, megacolon tossico, colite ulcerosa limitata al retto, storia di colectomia o chirurgia intestinale programmata e precedente trattamento con adalimumab, immunosoppressori, infliximab entro 56 giorni dal basale o enteroclisma terapeutico entro 14 giorni prima dell'endoscopia di screening, uso precedente di infliximab o qualsiasi farmaco anti-TNF e che erano non responder al trattamento.

Durante il periodo di induzione di 8 settimane, i pazienti idonei hanno ricevuto una dose elevata (2,4 mg/kg [massimo 160 mg] alle settimane 0 e 1) o una dose standard (2,4 mg/kg [massimo 160 mg] alla settimana 0 ed il corrispondente placebo alla settimana 1) di adalimumab per via sottocutanea. Entrambi i gruppi hanno ricevuto adalimumab 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla settimana 2 e 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alle settimane 4 e 6. Durante il periodo di mantenimento, i pazienti hanno ricevuto adalimumab di mantenimento ad alte dosi (0,6 mg/kg a settimana [massimo 40 mg]) o a dose standard (0-6 mg/kg a settimane alterne [massimo 40 mg]).

A seguito di una riacutizzazione (flare), i pazienti sono stati riassegnati in modo casuale a ricevere il trattamento di reinduzione con adalimumab alla dose di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) o una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg). Se i flare erano ancora presenti dopo 4 settimane, i pazienti potevano passare ad adalimumab in aperto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) settimanalmente e, se la riacutizzazione persisteva per altre 4 settimane, potevano passare ad adalimumab in aperto a 40 mg a settimana (non in base al peso).

L'endpoint primario composito includeva la proporzione di pazienti in remissione (popolazione ITT) secondo la scala PMS (partial Mayo score) all'ottava settimana e la proporzione dei responders PMS che erano in remissione secondo la scala FMS (full Mayo score) alla 52^a settimana. Altri endpoint di efficacia riguardavano la qualità di vita (IMPACT III QoL) dei pazienti e le capacità lavorative (WPAI score) dei caregivers. Gli eventi avversi al trattamento (TEAE) sono stati registrati a partire dalla data di inizio dopo la prima dose del farmaco in studio e fino a 70 giorni dopo l'ultima dose di adalimumab.

I risultati riguardano 93 bambini, reclutati tra il 13 ottobre 2014 e il 5 settembre 2018. L'83% ha ricevuto adalimumab in doppio cieco (ed in particolare il 61% ha ricevuto adalimumab ad alte dosi ed il 39% a dose standard), mentre il 17% dei pazienti ha ricevuto adalimumab ad induzione ad alte dosi in aperto. Un totale di 22 pazienti sono stati riassegnati in modo casuale a causa della riacutizzazione della malattia durante il periodo di mantenimento.

L'esposizione mediana al farmaco in studio è stata di 56 giorni (IQR 55-56) per i 93 pazienti nel periodo di induzione, di 307 giorni (97-308) per l'81% dei pazienti durante il periodo di mantenimento fino alla prima riacutizzazione e di 161 giorni (84-257) per il 29% pazienti dopo la riacutizzazione. L'età media era di 14,1 anni (DS 3,0 anni) ed il 55% dei 93 partecipanti erano ragazze. La durata mediana della colite ulcerosa era di 1,5 anni (IQR 0,8-2-6). Al basale, il 47% dei 93 pazienti usavano corticosteroidi sistemici, il 59% assumevano immunosoppressori mentre l'84% erano naïve agli inibitori del TNF.

Nella popolazione di 100 pazienti che includeva un sottostudio condotto in Giappone, l'esposizione mediana (IQR) al farmaco in studio è stata di 56 giorni (IQR 55-56) durante il periodo di induzione; 307 giorni (94-308) per l'80% dei pazienti nel periodo di mantenimento fino alla prima riacutizzazione; e 162 giorni (94-245) per il 31% dei pazienti dopo la riacutizzazione. Le caratteristiche di base erano simili nella popolazione ITT (intention-to-treat) per endpoint di efficacia e di sicurezza.

Nella popolazione ITT per efficacia (ITT-E) alla settimana 8, adalimumab era superiore al placebo esterno per l'endpoint primario composito della remissione (il 53% di 77 pazienti vs 19,8% per il placebo esterno; $p < 0,0001$). Allo stesso modo, nella popolazione ITT-E durante il mantenimento (mITT-E), adalimumab era superiore al placebo per l'endpoint primario della remissione FMS alla settimana 52 (il 37% di 62 pazienti vs 18,4% per il placebo esterno; $p < 0,0001$). Una percentuale significativamente più alta di pazienti nella popolazione ITT-E che ha ricevuto adalimumab ad alte dosi di induzione (60% su 47 pazienti) era in remissione PMS alla settimana 8 rispetto al placebo esterno (19,8%; p aggiustato = 0,0001); il 43% dei 30

pazienti che hanno ricevuto adalimumab di induzione con dose standard erano in remissione PMS alla settimana 8 rispetto al 19,8% del placebo, ma questa differenza non era significativa ($p=0,38$).

Una percentuale significativamente più alta di pazienti nella popolazione mITT-E che hanno ricevuto adalimumab di mantenimento ad alte dosi era in remissione FMS alla settimana 52 (45% su 31 pazienti) rispetto al placebo esterno (18,4%; p aggiustato = 0,0001); il 29% dei 31 pazienti che hanno ricevuto adalimumab di mantenimento a dose standard erano in remissione FMS alla settimana 52 rispetto al 18,4% del placebo esterno del 18,4%, ma questa differenza non era significativa ($p=0,38$). Da notare che nessuno dei pazienti in remissione FMS alla settimana 52 stava ricevendo steroidi (né durante lo studio, né aveva interrotto l'uso prima della 52° settimana).

Nella popolazione mITT-E, rispetto al placebo, è stata osservata una percentuale significativamente più alta di pazienti, che erano responders PMS alla 8° settimana ed in trattamento di mantenimento con adalimumab ad alte dosi, che hanno raggiunto una risposta secondo scala FMS (68% di 31 pazienti vs 26,1%; $p=0,0001$), la guarigione della mucosa (il 52% di 31 pazienti vs 22,0%; $p=0,0001$) e la remissione FMS alla 52° settimana (il 45% di 22 pazienti vs 14,8%; $p=0,0001$). L'endpoint primario combinato è stato raggiunto da una percentuale maggiore di pazienti naive agli anti-TNF, mentre la risposta FMS a 52 settimane era migliore in coloro che avevano ricevuto reinduzione con adalimumab dopo la manifestazione di flares di malattia.

Inoltre, gli endpoint relativi alla qualità di vita dei pazienti e alle capacità lavorative dei caregivers erano migliorate nel braccio di trattamento con adalimumab.

Per quanto concerne la sicurezza, il 56% dei 93 pazienti ricevuti adalimumab ha mostrato 1 o più TEAE, mentre eventi avversi gravi (SAE) sono stati registrati nell'11% dei pazienti, sebbene tali SAE non fossero associati al trattamento e non avessero portato all'interruzione della somministrazione del farmaco.

Gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea, anemia e riacutizzazione della colite ulcerosa durante il periodo di induzione, mentre nel periodo di mantenimento sono stati registrati flares, cefalea e nasofaringite. Non sono stati segnalati decessi, tumori maligni, tubercolosi o malattie demielinizzanti. Due pazienti sono stati sottoposti a colectomia, mentre 13 dei 93 e 6 dei 74 pazienti sono stati ricoverati per colite ulcerosa durante il periodo di induzione e di mantenimento, rispettivamente. Non sono state osservate differenze tra la popolazione generale di pazienti ed i pazienti del sottostudio giapponese, mentre l'incidenza di TEAE e SAE è apparsa maggiore in coloro che ricevevano il trattamento standard rispetto ai pazienti in trattamento ad alte dosi, ma tale differenza deve essere considerata con cautela.

I limiti di questo studio includono un basso numero di pazienti valutati e una distribuzione regionale non uniforme, insieme all'utilizzo di un placebo esterno per il confronto. I punti di forza principali di questo studio hanno incluso il dosaggio individualizzato di adalimumab per peso corporeo in una specifica popolazione pediatrica con colite ulcerosa da moderata a grave, la valutazione obiettiva dell'idoneità all'arruolamento e dell'esito grazie alla lettura centrale delle endoscopie, insieme ai patient-reported outcomes e all'elevata qualità dei sistemi di monitoraggio adottati.

Sono stati riportati tassi clinicamente significativi di remissione e risposta clinica, compresa la remissione senza steroidi e la guarigione della mucosa, nei bambini con colite ulcerosa da moderata a grave che hanno ricevuto adalimumab. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza, suggerendo che adalimumab è un trattamento efficace e sicuro per i bambini affetti da colite ulcerosa in forma moderata-grave.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono riportati nell'articolo pubblicato sul NEJM.

Riferimenti bibliografici:

Croft, Nicholas M., Faubian A. William jr, Kugathasan, Subra. KJ et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study 2021:12. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00142-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00142-4).

Tirzepatide verso semaglutide in pazienti affetti da diabete di tipo 2: risultati di uno studio clinico di fase III (SURPASS-2)*A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide-1) rappresentano un trattamento efficace nel diabete di tipo 2. Il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente, il principale ormone incretinico nelle persone sane, è appunto insulinotropico; tuttavia, a differenza del GLP-1, esso è glucagonotropico in maniera glucosio-dipendente. In condizioni iperglicemiche, tale polipeptide stimola il rilascio di insulina, riducendo pertanto i livelli di glucagone, mentre in condizioni ipoglicemiche i livelli di glucagone aumentano. I recettori di tale polipeptide sono abbondanti nel tessuto adiposo e a tale livello esso sembra migliorare sia la capacità di immagazzinamento lipidico postprandiale del tessuto adiposo bianco sia la sensibilità del tessuto adiposo all'insulina, che può prevenire la deposizione di grasso ectopico. Una singola molecola che combini l'agonismo sia per il recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente sia per il recettore del GLP-1 potrebbe, quindi, avere un maggiore effetto sui livelli di glucosio e sul controllo del peso rispetto agli agonisti selettivi del recettore GLP-1.

La tirzepatide è un doppio agonista dei recettori del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente/GLP-1. Ha una emivita di circa 5 giorni, che consente la somministrazione sottocutanea una volta alla settimana. Uno studio di fase 2b che ha coinvolto pazienti con diabete di tipo 2 ha mostrato che coloro che avevano ricevuto tirzepatide hanno avuto riduzioni dose-dipendenti del livello di emoglobina glicata e del peso a 26 settimane. Semaglutide, somministrato per via iniettiva una volta alla settimana, è, invece, un agonista selettivo del recettore GLP-1 ed è stato approvato per il trattamento del diabete di tipo 2 a dosi fino a 1 mg.

Tenuto conto di ciò, è stato condotto uno studio [SURPASS-2, A Study of Tirzepatide [LY3298176] versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants with Type 2 Diabetes] al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza di tirzepatide alle dosi di 5 mg, 10 mg e 15 mg e di semaglutide alla dose di 1 mg in pazienti con diabete di tipo 2, non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia.

Tale studio di fase 3 della durata di 40 settimane è stato condotto in aperto, a gruppi paralleli, randomizzato, con controllo attivo, in 128 sedi negli Stati Uniti, Argentina, Australia, Brasile, Canada, Israele, Messico e Regno Unito.

I criteri di inclusione per questo studio erano un'età superiore a 18 anni e il diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina a una dose di almeno 1500 mg al giorno. I pazienti eleggibili dovevano avere un livello di emoglobina glicata dal 7,0 al 10,5%, un indice di massa corporea (BMI) di almeno 25 e un peso stabile ($\pm 5\%$) nei 3 mesi precedenti. I criteri di esclusione erano il diabete di tipo 1; una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 45 ml al minuto per $1,73 \text{ m}^2$; una storia di pancreatite; una pregressa condizione tra una delle seguenti: retinopatia diabetica non proliferativa che richiedeva un trattamento urgente, retinopatia diabetica proliferativa o maculopatia diabetica. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1:1 a ricevere un'iniezione sottocutanea una volta alla settimana di tirzepatide (alla dose di 5 mg, 10 mg o 15 mg; le dosi erano in doppio cieco) o di semaglutide (1 mg) per un periodo di trattamento di 40 settimane, seguito da un periodo di follow-up di 4 settimane. I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione in base al paese e al livello di emoglobina glicata al basale ($\leq 8,5\%$ o $> 8,5\%$ [≤ 69 o > 69 mmol per mol]).

La tirzepatide è stata iniziata ad una dose di 2,5 mg una volta alla settimana e le dosi sono state aumentate di 2,5 mg ogni 4 settimane fino al raggiungimento della dose assegnata in modo casuale. La dose finale è stata poi mantenuta per tutta la durata dello studio. Semaglutide è stato iniziato con una dose di 0,25 mg una volta alla settimana e la dose è stata raddoppiata ogni 4 settimane fino a raggiungere 1 mg. La dose finale è stata quindi mantenuta per tutta la durata dello studio. La riduzione della dose non è stata consentita. Solo in casi specifici è stato consentito l'utilizzo di nuovi farmaci ipoglicemizzanti.

L'endpoint primario era il cambiamento dei livelli di emoglobina glicata dal basale alla settimana 40. Gli endpoint secondari erano la variazione del peso corporeo dal basale alla settimana 40 e il raggiungimento dei livelli di emoglobina glicata inferiore al 7,0% e al 5,7%.

Altri endpoint erano il raggiungimento dei livelli di emoglobina glicata del 6,5% o meno e una perdita di peso di almeno il 5%, 10% o 15%; la variazione media rispetto al basale del livello di glucosio sierico a digiuno e dei profili glicemici medi a sette punti giornalieri, misurati dal paziente (ovvero, la media di sette misurazioni); BMI e circonferenza vita; livelli lipidici. È stato anche valutato un endpoint composito dei livelli di emoglobina glicata del 6,5% o inferiore con almeno il 10% di perdita di peso e senza ipoglicemia clinicamente significativa (livello di glucosio nel sangue, <54 mg per decilitro [$<3,0$ mmol per litro]) o eventi ipoglicemici gravi.

Gli endpoint di sicurezza riguardavano la comparsa di eventi avversi e la sospensione del trattamento con tirzepatide o semaglutide per insorgenza di eventi avversi. Altri endpoint di sicurezza erano gli eventi avversi pancreatici; l'incidenza di reazioni di ipersensibilità; le variazioni medie rispetto al basale della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sistolica e diastolica ed episodi di ipoglicemia.

Lo studio è stato disegnato per fornire almeno una potenza del 90% al fine di dimostrare la non inferiorità della tirzepatide alla dose di 10 mg o 15 mg rispetto alla semaglutide alla dose di 1 mg in termini di variazione al basale dei livelli di emoglobina glicata a 40 settimane (con un margine dello 0,3%, una deviazione standard dell'1,1% e un valore alfa a due code di 0,025), assumendo che non vi fossero differenze tra i trattamenti. È stata stimata una dimensione del campione di 1872 pazienti, ipotizzando un tasso di abbandono del 28%.

Tale studio è stato condotto tra il 30 luglio 2019 e il 15 febbraio 2021. In totale, 2526 pazienti sono stati ritenuti eleggibili allo studio; 1879 pazienti sono stati sottoposti a randomizzazione e 1878 hanno ricevuto almeno una dose di tirzepatide o semaglutide. Le caratteristiche demografiche e cliniche erano simili tra i gruppi. La durata media complessiva del diabete era di 8,6 anni, il livello medio di emoglobina glicata era 8,28% e il peso corporeo medio di 93,7 kg.

In tutti i gruppi di trattamento, la causa più comune di interruzione precoce del trattamento con tirzepatide o semaglutide era la comparsa di eventi avversi (principalmente eventi gastrointestinali). A 40 settimane, le riduzioni dei livelli medi di emoglobina glicata con tirzepatide alla dose di 5 mg, 10 mg e 15 mg sono state rispettivamente di -2,01 punti percentuali, -2,24 punti percentuali e -2,30 punti percentuali rispetto a -1,86 con semaglutide. Tutte le dosi di tirzepatide sono risultate superiori a semaglutide, con differenze di trattamento stimate di -0,15 punti percentuali (intervallo di confidenza al 95% [CI], da -0,28 a -0,03; $P=0,02$) con tirzepatide 5 mg, -0,39 punti percentuali (95 % IC, da -0,51 a -0,26; $P<0,001$) con tirzepatide 10 mg e -0,45 punti percentuali (IC 95%, da -0,57 a -0,32; $P<0,001$) con tirzepatide 15 mg. Una percentuale compresa tra l'82 e l'86% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e il 79% di coloro che hanno assunto semaglutide ha avuto una diminuzione dei livelli di emoglobina glicata a meno del 7,0%. Una percentuale compresa tra il 69 e l'80% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e il 64% di quelli che hanno ricevuto semaglutide ha avuto una diminuzione dei livelli di emoglobina glicata al 6,5% o meno, e rispettivamente dal 27 al 46% e il 19% ha avuto una diminuzione dei livelli di emoglobina glicata a meno del 5,7%. Un'analisi per sottogruppi che ha coinvolto pazienti con un livello di emoglobina glicata superiore all'8,5% ha mostrato riduzioni medie dei livelli di emoglobina glicata di -3,22 punti percentuali con tirzepatide alla dose di 15 mg rispetto a -2,68 punti percentuali con semaglutide. Sulla base della stima dell'efficacia a 40 settimane, sono state osservate maggiori riduzioni dei livelli di glucosio sierico a digiuno con tutte le dosi di tirzepatide rispetto a semaglutide.

Inoltre, tutte le dosi di tirzepatide hanno determinato riduzioni maggiori rispetto a quelle con semaglutide nei livelli ematici medi di glucosio misurati dal paziente. Le riduzioni rispetto al basale del livello medio giornaliero di glucosio postprandiale a 2 ore dal profilo glicemico a sette punti variavano da -71,6 a -81,9 mg per decilitro (da -4,0 a -4,5 mmol per litro) con tirzepatide a -67,2 mg per decilitro (-3,7 mmol per litro) con semaglutide.

Le riduzioni del peso corporeo con tirzepatide erano dose-dipendenti. A 40 settimane, le riduzioni medie del peso corporeo con tirzepatide alla dose di 5 mg, 10 mg e 15 mg erano rispettivamente di -7,6 kg, -9,3 kg e -11,2 kg in confronto a -5,7 kg con semaglutide, con differenze di trattamento stimate di -1,9 kg (95% CI, da -2,8 a -1,0) con tirzepatide a una dose di 5 mg, -3,6 kg (95% CI, da -4,5 a -2,7) con tirzepatide alla dose di 10 mg e -5,5 kg (95% CI, da -6,4 a -4,6) con tirzepatide a una dose di 15 mg ($P<0,001$ per tutti i confronti). Una percentuale compresa tra il 65 e l'80% dei pazienti nel gruppo tirzepatide e il 54% nel gruppo semaglutide ha avuto riduzioni del peso corporeo di almeno il 5%; rispettivamente, dal

34 al 57% e il 24% ha avuto riduzioni di almeno il 10%; e dal 15 al 36% e l'8% di almeno il 15%. Sulla base della stima dell'efficacia a 40 settimane, più pazienti, che hanno ricevuto tirzepatide rispetto a semaglutide, hanno raggiunto l'endpoint composito sopra definito.

A 40 settimane, i livelli sierici di trigliceridi e lipoproteine a bassa densità erano più bassi mentre i livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità più alti nei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide rispetto a coloro che hanno ricevuto semaglutide. Le percentuali di pazienti che hanno riportato qualsiasi evento avverso erano simili nei quattro gruppi di trattamento. Vi era un numero maggiore di eventi avversi gravi tra i pazienti che hanno ricevuto tirzepatide rispetto a quelli che hanno ricevuto semaglutide; l'evento avverso grave più frequente è stato la polmonite correlata al coronavirus (Covid-19) in tutti i gruppi.

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati gli eventi gastrointestinali. La nausea è stata riportata nel 17-22% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e nel 18% che hanno ricevuto semaglutide; la diarrea rispettivamente nel 13-16% e nel 12%, il vomito nel 6-10% e nell'8%, mentre la diminuzione dell'appetito nel 7-9% e nel 5%. La maggior parte dei casi di nausea, vomito e diarrea era di gravità da lieve a moderata e transitoria. Un totale di 13 decessi (0,7%) si è verificato nella popolazione totale coinvolta nello studio (4 pazienti in ciascuno dei tre gruppi tirzepatide e 1 paziente nel gruppo semaglutide). Nessuno dei decessi è stato considerato correlato a tirzepatide o semaglutide. Cinque decessi erano correlati al Covid-19, e la morte di un sesto paziente con sospetto di Covid-19 è stata correlata a cause cardiovascolari. Di questi 6 decessi, 1 si è verificato in un paziente trattato con tirzepatide 5 mg, 2 in pazienti con tirzepatide 10 mg, 2 in pazienti (incluso il paziente con presunto Covid-19) con tirzepatide 15 mg e 1 in un paziente trattato con semaglutide. Altri quattro decessi sono stati giudicati correlati a malattie cardiovascolari (1 nel gruppo tirzepatide 5 mg, 1 nel gruppo tirzepatide 10 mg, 2 nel gruppo tirzepatide 15 mg e nessuno nel gruppo semaglutide) e 2 decessi sono stati considerati indeterminati (1 ciascuno nei gruppi tirzepatide 5 mg e 10 mg). L'ipoglicemia clinicamente significativa (livello di glucosio nel sangue, <54 mg per decilitro) è stata riportata in 3 pazienti (0,6%), 1 paziente (0,2%) e 8 pazienti (1,7%) che hanno ricevuto tirzepatide alla dose rispettivamente di 5 mg, 10 mg e 15 mg, rispetto a 2 pazienti (0,4%) che hanno ricevuto semaglutide. Sono stati, inoltre, riportati due eventi di ipoglicemia grave (1 nel gruppo tirzepatide 5 mg e 1 nel gruppo 15 mg). Casi confermati di pancreatite sono stati segnalati in pazienti che hanno ricevuto tirzepatide (2 casi ciascuno nei gruppi da 10 mg e 15 mg) e in 3 pazienti che hanno ricevuto semaglutide. Nessun caso era grave. Cambiamenti nei livelli di alanina aminotransferasi variavano da -22 a -30% con tirzepatide rispetto a -22% con semaglutide; cambiamenti nei livelli di aspartato aminotransferasi variava da -9 a -14% con tirzepatide rispetto a -9% con semaglutide. Sono stati riportati due casi di retinopatia diabetica (entrambi con tirzepatide 10 mg).

Durante lo studio sono stati osservati aumenti transitori della frequenza cardiaca media da 1,1 a 4,6 battiti al minuto. A 40 settimane, la frequenza cardiaca media era aumentata di 2,3 battiti al minuto con tirzepatide alla dose di 5 mg, di 2,2 battiti al minuto alla dose di 10 mg e di 2,6 battiti al minuto alla dose di 15 mg, rispetto ad un aumento di 2,5 battiti al minuto con semaglutide; la frequenza cardiaca media non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento. La pressione arteriosa sistolica e diastolica diminuiva con tirzepatide alla dose di 5 mg (-4,8 mm Hg e -1,9 mm Hg, rispettivamente), alla dose di 10 mg (-5,3 mm Hg e -2,5 mm Hg, rispettivamente) e alla dose di 15 mg (-6,5 mm Hg e -2,9 mm Hg, rispettivamente) rispetto a semaglutide (-3,6 mm Hg e -1,0 mm Hg, rispettivamente).

Reazioni di ipersensibilità si sono verificate nell'1,7-2,8% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e nel 2,3% di coloro che hanno ricevuto semaglutide. Le reazioni al sito di iniezione si sono verificate nell'1,9-4,5% dei pazienti che hanno ricevuto tirzepatide e nello 0,2% di coloro che hanno ricevuto semaglutide; queste reazioni sono state di gravità da lieve a moderata. Non sono stati riportati casi gravi di ipersensibilità o reazioni al sito di iniezione.

Lo studio SURPASS-2 di fase 3 ha mostrato a 40 settimane che tirzepatide, un nuovo duplice agonista del recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente e del recettore del GLP-1, alla dose di 5 mg, 10 mg o 15 mg è non inferiore e superiore all'agonista selettivo del recettore del GLP-1, semaglutide, alla dose di 1 mg, in termini di riduzione dei livelli di emoglobina glicata in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con metformina. Tirzepatide è, inoltre, superiore a semaglutide per la riduzione del peso corpo valutata.

Come sottolineato dagli autori, un primo limite di tale studio ha riguardato la mancata cecità tra i trattamenti a confronto a causa delle differenze nei dispositivi e negli schemi di aumento graduale della dose (le dosi di tirzepatide erano in cieco) e la durata relativamente breve di 40 settimane, che consentiva solo 16 settimane allo stato stazionario per la valutazione della dose più alta di tirzepatide. Altro limite era che il numero di pazienti di razza nera era basso. All'atto della conduzione dello studio non erano, inoltre, disponibili dosi più elevate di semaglutide come confronto. Tale studio ha mostrato diversi punti di forza, quali un comparatore attivo (semaglutide alla dose di 1 mg) e un'ampia dimensione del campione con un gran numero di pazienti che hanno completato lo studio.

Parole chiave: tirzepatide, semaglutide, diabete di tipo 2, agonismo, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente, GLP-1, studio clinico controllato e randomizzato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica Eli Lilly.

Riferimento bibliografico:

Frias JP, et al; for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Jun 25. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Online ahead of print.

Ruxolitinib per la malattia cronica del trapianto contro l'ospite refrattaria ai glucocorticoidi

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

La malattia cronica del trapianto contro l'ospite (Chronic Graft versus Host Disease, cGvHD) si verifica in circa il 30-70% dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ed è una delle principali cause di complicanze e di morte non associata a recidiva. Il trattamento standard di prima linea della GvHD cronica consiste in glucocorticoidi sistemici. Tuttavia, in circa il 50% dei pazienti la malattia diventa refrattaria ai glucocorticoidi aumentando drasticamente il rischio di esiti negativi. Il potenziale curativo del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche è quindi fortemente ostacolato dalla GvHD acuta e cronica. Sebbene per la GVHD vi siano diverse opzioni di trattamento alternative ai corticosteroidi, tra cui la fotoferesi extracorporea, e farmaci quali micofenolato mofetile, ciclosporina A, sirolimus, rituximab, pentostatina, e ibrutinib, non è ancora stata stabilita una terapia standard di seconda linea.

Studi preclinici hanno dimostrato che le vie di segnalazione delle Janus chinasi 1 e 2 (JAK1-JAK2) sono cruciali nelle fasi che portano all'infiammazione e al danno tissutale nella GvHD sia acuta che cronica. Ruxolitinib, un inibitore di JAK1-JAK2, è risultato essere un trattamento efficace in un modello murino di GvHD cronica. Ruxolitinib ha inoltre mostrato in indagini retrospettive una potenziale efficacia nei pazienti con GvHD cronica refrattaria ai glucocorticoidi. Gli studi REACH1 e REACH2, rispettivamente di fase 2 e fase 3, hanno mostrato alti tassi di riposta al trattamento con ruxolitinib della forma acuta di GvHD. Da questi risultati la FDA ha approvato ruxolitinib per il trattamento della GvHD acuta refrattaria ai glucocorticoidi in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Sono necessari dati affidabili da studi randomizzati di fase 3 per valutare la terapia di seconda linea nella forma cronica. Presentiamo qui lo studio di fase 3 REACH3 che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ruxolitinib vs attuali terapie disponibili, in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con GvHD cronica moderata o grave refrattaria o dipendente ai glucocorticoidi.

REACH3 è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere ruxolitinib alla dose di 10 mg due volte al giorno o alla terapia scelta dai ricercatori da un elenco di 10 opzioni comunemente usate (fotoferesi extracorporea, metotrexato a basso dosaggio, micofenolato mofetile, everolimus o sirolimus, infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib). Tra l'11 luglio 2017 e il 18 novembre 2019, un totale di 329 pazienti è stato assegnato a ricevere ruxolitinib (165 pazienti) o una terapia di controllo (164 pazienti) in 149 centri in 28 paesi.

I pazienti hanno continuato il trattamento con glucocorticoidi con o senza inibitori della calcineurina ed un trattamento assegnato per almeno 6 cicli (28 giorni per ciclo) a meno che non avessero effetti collaterali inaccettabili o progressione della GvHD cronica.

Complessivamente, il 42,9% dei pazienti aveva una GvHD cronica moderata e il 56,5% dei pazienti aveva una GvHD cronica grave. Il 71,4% aveva una GvHD cronica refrattaria ai glucocorticoidi e il 28,6% aveva una malattia dipendente dai glucocorticoidi. La terapia di controllo era principalmente la fotoferesi extracorporea (34,8%), micofenolato mofetile (22,2%) e ibrutinib (17,1%).

Come endpoint primario è stata valutata la risposta globale definita come risposta completa o parziale alla settimana 24, e come endpoint secondari chiave, la sopravvivenza libera da fallimento (definita come tempo alla recidiva della malattia sottostante, inizio di nuovo trattamento sistemico per GvHD cronica, o morte) e la risposta secondo i punteggi della Lee Symptom Scale modificata (scala per misurare i sintomi della GvHD cronica).

I tassi di risposta complessivi alla settimana 24 sono stati del 49,7% (n = 82) nel gruppo ruxolitinib vs 25,6% (n = 42) nel gruppo di controllo (OR = 2,99, 95% IC = 1,86-4,80, P < 0,001), con risposta completa riportato nel 6,7% (n = 11) vs 3,0% (n = 5). I tassi di risposta complessivi alla settimana 24 sono stati più alti con ruxolitinib, indipendentemente dagli organi coinvolti. Tra gli endpoint secondari dello studio, la risposta ai sintomi a 24 settimane utilizzando la Lee Symptom Scale modificata è stata ottenuta nel 24,2% vs 11,0% dei pazienti (OR = 2,62, 95% IC = 1,42-4,82, P = 0,001). Al cutoff dei dati (maggio 2020), il follow-up mediano era di 57,3 settimane. La sopravvivenza mediana libera da fallimento non è stata raggiunta nel gruppo ruxolitinib (> 18,6 mesi) rispetto a 5,7 mesi nel gruppo di controllo (HR = 0,37, IC 95% = 0,27-0,51, P < 0,001). I dati sulla sopravvivenza globale non erano maturi al cut off dei dati. La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi (HR = 1,09, 95% CI = 0,65-1,82). I tassi stimati di sopravvivenza a 12 mesi erano 81,4% con ruxolitinib (IC 95%, da 74,1 a 86,8) e dell'83,8% con la terapia di controllo (IC 95%, da 76,5 a 89,0).

Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 57,0% dei pazienti nel gruppo ruxolitinib vs 57,6% del gruppo di controllo, i più comuni dei quali trombocitopenia (15,2% vs 10,1%), anemia (12,7% vs 7,6%), neutropenia (8,5% vs 3,8%) e polmonite (8,5% vs 9,5%). Eventi avversi gravi fino alla settimana 24 si sono verificati nel 33,3% contro il 36,7% dei pazienti. Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 16,4% vs 7,0%. L'infezione o la riattivazione del citomegalovirus si è verificata nel 5,5% vs 8,2%.

REACH3 è uno studio randomizzato di fase 3 che ha dimostrato la superiorità di ruxolitinib rispetto alle comuni opzioni terapeutiche di seconda linea per il trattamento della GvHD cronica refrattaria o dipendente dai glucocorticoidi. Ruxolitinib ha determinato una risposta complessiva più elevata rispetto alla terapia di controllo alla settimana 24, indipendentemente dagli organi coinvolti, e una migliore risposta complessiva. Inoltre, i pazienti trattati con ruxolitinib hanno avuto una maggiore riduzione dei sintomi rispetto a quelli trattati con la terapia di controllo. Questi dati non suggeriscono una differenza nella sopravvivenza tra i gruppi di trattamento ed è necessario un follow-up più lungo per valutare l'effetto di ruxolitinib su di essa. Il profilo di sicurezza di ruxolitinib è risultato coerente con le aspettative nei pazienti con GvHD ad eccezione di una maggiore incidenza di trombocitopenia e anemia di grado ≥ 3 nei pazienti ruxolitinib rispetto a quelli che ricevevano la terapia di controllo.

Parole chiave: malattia cronica del trapianto contro l'ospite, GvHD, ruxolitinib, REACH3

Conflitto d'interessi: sostenuto da Novartis e Incyte

Riferimenti bibliografici: Zeiser, Robert, Nicola Polverelli, Ron Ram, Shahrukh K. Hashmi, Ronjon Chakraverty, Jan Moritz Middeke, Maurizio Musso, Sebastian Giebel, Ant Uzay, Peter Langmuir, Norbert Hollaender, Maanasa Gowda, Tommaso Stefanelli, Stephanie J. Lee, Takanori Teshima, and Franco Locatelli. 2021. "Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease." <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122> 385(3):228-38.

- Dispositivi Medici in Evidenza -**Prestazioni del kit di autodiagnosi a flusso laterale rapido Coronavirus Innova nello studio pilota su pazienti asintomatici a Liverpool: studio basato su una coorte di popolazione***A cura della Dott.ssa Raffaella Belvedere*

La pandemia globale di infezione da SARS-CoV-2 oltre ad essere responsabile di un'alta mortalità, ha avuto effetti marcati sulla qualità di vita delle persone in tutto il mondo. L'identificazione dei soggetti affetti da COVID-19 è diventata una strategia chiave per limitare la diffusione della malattia. Lo standard diagnostico di riferimento tra i test utilizzati è la RT-qPCR, tuttavia, i tempi di attesa per il risultato potrebbero essere cruciali per la diffusione del virus, rappresentando un limite importante di questa tecnica oltre ai suoi costi elevati. Di conseguenza, è diventata necessaria la messa a punto di test rapidi a flusso laterale (LFT), a basso costo, con l'impiego di tecnologie simili a quelle impiegate per i test di gravidanza, in grado di rilevare come antigene una proteina presente sul capsido virale. La LFT non richiede strumenti di laboratorio e soprattutto è in grado di fornire risultati entro 30 minuti, così da garantire informazioni rapide di eventuale positività al virus. Il test LFT Innova è stato adottato come test pilota su larga scala, aperto anche agli asintomatici, per i residenti a Liverpool (Gran Bretagna). Un'iniziale valutazione, intrapresa dal Department of Health and Social Care (London, UK) e condotto dal laboratorio di Public Health England Porton Down in collaborazione con l'Università di Oxford, ha evidenziato una sensibilità del 79% per questo test rispetto alla RT-qPCR, se eseguito e interpretato da ricercatori esperti, del 73% se effettuato da operatori sanitari e del 58% se compiuto da membri del personale autoformati. Lo studio ha analizzato anche persone asintomatiche non riscontrando differenze nella rilevazione rispetto a persone con sintomi. Tuttavia la difficoltà di reclutare informazioni ha fatto sorgere dubbi sull'accuratezza della LFT sui soggetti asintomatici rispetto ai sintomatici. Tuttavia, numerosi limiti sono stati riscontrati anche per la RT-qPCR in quanto questa può rilevare il SARS-Cov-2 per una media di 17 giorni e spesso per più a lungo, per gran parte di questo periodo, l'individuo può non essere più infettivo. Inoltre, la soglia (Ct) dei cicli di RT-qPCR offre un'indicazione della carica virale e quindi del potenziale grado di contagiosità, anche se la diretta correlazione tra Ct rilevati e carica virale e tra carica virale e contagiosità non è ancora ben definita. La LFT si è rivelata in grado di identificare più del 90% delle persone con Ct<25, corrispondente approssimativamente ad una carica virale di >10⁵ copie di RNA/mL, confermando l'ottimo potenziale per identificare la maggior parte di soggetti infetti.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare le prestazioni del kit di autodiagnosi Innova LFT, confrontandone la sensibilità, la specificità e i valori predittivi rispetto al test RT-qPCR su campioni ottenuti entro pochi minuti da tamponi auto-eseguiti presso il sito di analisi al fine identificare precocemente le persone infette prima del loro ciclo di contagiosità in modo da indurre l'autoisolamento e ridurre al minimo la trasmissione fra la popolazione, grazie ad un progetto pilota nella città di Liverpool sponsorizzato dal Department of Health and Social Care (London, UK) lo scorso 6 novembre 2020.

In collaborazione con ricercatori dell'University of Liverpool (UK), tra l'8 e il 29 novembre 2020 sono state invitate a partecipare al test persone maggiorenni che non hanno mostrato alcun sintomo come tosse persistente, febbre alta o perdita/alterazione del gusto o dell'olfatto. Il reclutamento è avvenuto in 48 siti diversi con numeri di soggetti molto variabili tra un sito e l'altro. Infine, la dimensione del campione è stata definita a 200 persone per ogni sito allo scopo di tener conto delle variabili statistiche come differenze personali e caratteristiche socioeconomiche. Ipotizzando una prevalenza di circa l'1% di COVID-19, gli autori hanno previsto che la dimensione del campione fornisse in media uno o due risultati positivi al test in ciascun sito. I partecipanti hanno ricevuto sia un kit Innova LFT che un RT-qPCR test per l'analisi entro pochi minuti dall'autosomministrazione sotto sorveglianza di tamponi nasali e faringei. Osservatori (membri dell'esercito), precedentemente formati, hanno monitorato

questo processo per garantire che le istruzioni del produttore fossero eseguite correttamente. La LFT è stata compiuta in base alle linee guida del *Department of Health and Social Care*. Il secondo tampone è stato inviato per l'analisi RT-qPCR presso uno dei laboratori Lighthouse. Il Ct è definito come numero di cicli di campione necessari per superare la soglia prescelta per la positività. I valori Ct forniscono un'indicazione della concentrazione di RNA virale in un campione testato con il metodo RT-qPCR, in modo tale che bassi valori di Ct tendano ad essere legati ad alte cariche virali e viceversa. Va precisato che la mancanza di standardizzazione dei valori Ct tra diversi laboratori e attrezzature rende difficile confrontare i valori Ct tra gli studi. Per questo studio gli autori hanno utilizzato lo standard dei laboratori Lighthouse del Regno Unito per il test RT-qPCR ed hanno usato le stesse soglie di Ct per calcolare la sensibilità di LFT rispetto a RT-qPCR in modo da consentire un più facile confronto. I valori Ct sono stati convertiti in approssimata carica virale utilizzando la curva di calibrazione eseguita per il laboratorio di Glasgow ($\log_{10}(\text{viral load})=12-0.328\times\text{Ct}$).

I soggetti arruolati hanno presentato un'età media di 50 anni (DS=18 anni). Il 54% della popolazione è risultato di sesso femminile. 40 partecipanti hanno preso parte allo studio più volte: 30 hanno avuto lo stesso risultato tra LFT e RT-qPCR e 10 hanno evidenziato dati contraddittori. Complessivamente, 5869 adulti asintomatici sono stati reclutati da 48 siti di somministrazione dei tamponi nella città di Liverpool. Dopo aver escluso eventuali test non validi, la sensibilità è risultata essere pari al 40% (IC95%: 28,5-52,4%; 28/70), con specificità del 99,9% (IC95%: 99,8-99,99%; 5431/5434), valore predittivo positivo del 90,3% (IC95%: 74,2-98,0%; 28/31) e negativo del 99,2% (IC95%: 99,0-99,4%; 5431/5473). I valori predittivi positivi e negativi, direttamente stimati dall'analisi dei dati, hanno evidenziato una prevalenza pari all'1,3%, rispetto ad una prevalenza del 2,3% riportata dall'*Office for National Statistics* (Liverpool). La percentuale inferiore di positività al test suggerisce che tutti i test sono stati condotti su persone senza sintomi da COVID-19. I dati non validi sono stati considerati negativi con una sensibilità per LFT del 37,8% (IC95%: 26,8-49,9%; 28/74), specificità del 99,6% (IC95%: 99,4-99,8%; 5431/5452), valore predittivo positivo dell'84,8% (IC95%: 68,1-94,9%; 28/33), e negativo del 93,4% (IC95%: 92,7-94,0%; 5431/5814). L'inclusione di dati non validi fornisce una stima più conservativa della sensibilità poiché risultati LFT nulli legati a una PCR positiva lasciano presupporre un risultato negativo. Nel contesto di un risultato positivo del test RT-qPCR con alta carica virale ($>10^6$ copie di RNA/mL) l'LFT è stato in grado di rilevare il 90,9% (IC95%: 58,7-99,8%; 10/11) dei casi. Il tasso di rilevamento LFT dei partecipanti con una RT-qPCR positiva è diminuito sostanzialmente con la diminuzione della carica virale. I risultati LFT valutati in loco hanno mostrato un livello elevato di concordanza (99,9%) con 5845 campioni concordanti e due discordanti (concordanza del 99,9%, escluso i risultati non validi, risultati quasi identici se si includono i nulli).

Nonostante questo studio, condotto su una popolazione asintomatica mostri che la LFT può rilevare la maggior parte delle persone con carica virale elevata, e quindi con rischio maggiore di trasmettere SARS-CoV-2, l'LFT non ha rilevato il 10% delle persone con alta carica virale ($>10^6$ RNA copie/mL), 30% dei casi con carica virale $>10^4$ e la maggior parte dei casi con carica virale $<10^4$ che potrebbero contribuire alla trasmissione virale. Ciò suggerisce che è necessario fare attenzione su quando trasmettere risultati LFT negativi in modo da non dare false rassicurazioni. Le analisi sul tracciamento dei contatti sono però su persone con sintomi, generalmente con carica virale superiore a quella osservata in questo studio, e sono attualmente i migliori strumenti per valutare la trasmissione in intere popolazioni. Inoltre, questi studi forniscono un'istantanea delle persone testate in quel momento con la PCR, quindi non necessariamente riflettono l'interazione tra le persone o la progressione del virus nelle persone prima che siano testate. Per questi motivi è necessaria cautela nell'uso del tracciamento dei contatti per dedurre la percentuale di persone infettive rilevata dalla LFT.

Parole chiave: SARS-CoV-2, diagnostica clinica, test rapido a flusso laterale.

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: García-Fiñana, M et al., Performance of the Innova SARS-CoV-2 antigen rapid lateral flow test in the Liverpool asymptomatic testing pilot: population-based

cohort study. BMJ 2021;374:n1637 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1637>

Analisi delle approvazioni pre-market di dispositivi medici ad alto rischio con indicazioni pediatriche, da parte della Food and Drug Administration

A cura della Prof.ssa Cristina Luceri

I dispositivi medici negli Stati Uniti sono regolamentati dall'US Center for Devices and Radiological Health e dalla Food and Drug Administration (FDA) che li classifica in 3 classi, in base al rischio associato al loro uso. La designazione di classe III è riservata ai dispositivi ad alto rischio che per questo necessitano di una approvazione pre-market (PMA). Il processo per arrivare ad un PMA è piuttosto complesso e si basa sulla presentazione di dati clinici e scientifici che garantiscano che il dispositivo sia sicuro ed efficace per l'uso proposto. Per i dispositivi medici che sono sostanzialmente equivalenti a dispositivi già approvati, viene utilizzata la notifica pre-market (Premarket Notification 510(k)).

Lo sviluppo di dispositivi medici per la popolazione pediatrica è reso difficoltoso dalla mancanza di infrastrutture per la loro sperimentazione, dalla difficoltà di arruolare partecipanti pediatrici e dai costi elevati. Si stima che il 74% della richiesta di nuovi dispositivi medici riguardino proprio la popolazione pediatrica e l'uso off-label nell'assistenza clinica pediatrica è relativamente comune dato che solo pochi dispositivi sono specificamente indicati per l'uso pediatrico. L'uso off-label può però risultare problematico, soprattutto nel caso dei dispositivi di classe III. Gli stent biliari e spirali per l'embolizzazione sono ad esempio regolarmente utilizzati off-label nella cardiologia interventistica pediatrica e possono portare a gravi complicanze cliniche.

Scopo del presente studio è stato eseguire un'analisi quantitativa sistematica sulla disponibilità di dispositivi medici ad alto rischio, con indicazioni relative all'età del paziente ricevente l'impianto, allo scopo di identificare i dispositivi con esplicita indicazione pediatrica, evidenziare le aree terapeutiche coinvolte, la frequenza dell'uso off-label di dispositivi medici in pediatria e proporre linee guida per facilitare l'attuazione di iniziative sociosanitarie.

Per risalire al numero e alla tipologia di dispositivi approvati dalla FDA che includono un'indicazione pediatrica, Lee e collaboratori dell'Icahn School of Medicine (Mount Sinai, New York, Stati Uniti) e della School of Medicine, Stanford University (Stanford, California, Stati Uniti) hanno utilizzato l'applicazione OpenFDA, per accedere a tutti i documenti PMA disponibili dal 1976 a Febbraio 2020, che includevano i seguenti termini: età, pediatria, adolescente, neonato, bambino, giovane, adulto e anni. Dopo aver estratto un totale di 394 PMA, hanno identificato 297 documenti, eliminando i duplicati o le schede senza indicazioni sull'età del paziente.

Gli autori hanno poi suddiviso i dispositivi medici indicati per pazienti adulti da quelli con indicazione pediatrica e questi ultimi sono stati ulteriormente divisi in sottogruppi sulla base della classificazione della popolazione pediatrica della FDA: neonati (<28 giorni), infanti (29 giorni-2 anni), bambini (2-12 anni) e adolescenti (12-21 anni). Hanno quindi stratificato i dispositivi per specialità clinica e calcolato il tempo intercorso tra l'istruzione iniziale della PMA e quella recante l'indicazione dell'uso pediatrico.

Dei 149 dispositivi unici identificati, 102 dispositivi (68%) possedevano una indicazione pediatrica: 10 (7%) per l'età neonatale, 32 (21%) per gli infanti, 60 (40%) indicati per i bambini e 94 (63%) per gli adolescenti. Il 94% di questi dispositivi era di classe III e 9 (6%) di classe II. Per quello che riguarda le specialità cliniche, le più rappresentate sono risultate l'oftalmologia con 48 dispositivi, la cardiologia con 22, l'immunologia con 16 e la chimica clinica con 16. Dopo la stratificazione per specialità clinica, gli autori hanno notato che il numero di dispositivi approvati per specialità medica aumentava con l'età: da 0 a 17 anni, il numero medio di specialità rappresentate era pari a 7, mentre dai 18 ai 21 anni erano rappresentati 12 ambiti terapeutici diversi, in particolar modo l'oftalmologia (da 1 a 10), la neurologia (da 2 a 6) e la chimica clinica (da 9 a 15). I dispositivi con indicazione pediatrica più comune includevano

sistemi laser ad eccimeri (13), test di screening per l'epatite B (11), defibrillatori esterni automatizzati (7), sensori glicemici invasivi (7) e impianti cocleari (5).

Per quello che riguarda i neonati, i 10 dispositivi identificati dall'analisi erano tutti test per lo screening per l'epatite B di classe III. Negli infanti, i 32 dispositivi identificati erano per lo più usati in ambito cardiologico o in otorinolaringoiatria, defibrillatori automatici esterni e impianti cocleari, quasi tutti di classe III. Dei 60 dispositivi indicati per l'uso nei bambini, la maggior parte era rappresentata da defibrillatori esterni automatizzati e pompe per insulina a sensori di glucosio, in gran parte di classe III. Anche tra i 94 dispositivi indicati per l'uso negli adolescenti c'erano soprattutto dispositivi cardiovascolari e pompe per insulina e includevano anche dispositivi oftalmici come i sistemi laser ad eccimeri. Novantadue (98%) erano di classe III e 2 dispositivi (2%) di classe II.

Esaminando il tempo intercorso tra l'approvazione iniziale del dispositivo medico e la prima approvazione con una indicazione pediatrica, solo 18 dispositivi (38%) avevano una indicazione pediatrica nella PMA iniziale, in tutti gli altri casi invece erano trascorsi anni prima che fosse inclusa anche l'indicazione pediatrica. Nel caso dei test di screening per l'epatite B, ad esempio, con PMA iniziale presentato nel 1980, l'indicazione pediatrica è arrivata solo nel 2004.

Gli autori sottolineano che aver identificato 102 dispositivi con un'indicazione pediatrica esplicita non implica che essi siano gli unici dispositivi pediatrici approvati dalla FDA. Tra i limiti del loro studio ci sono infatti il non aver incluso dispositivi approvati attraverso il percorso *Humanitarian Device Exemption (HDE)*, che rappresenta un numero consistente di dispositivi pediatrici ad alto rischio. La loro strategia di ricerca e identificazione richiedeva la presenza di alcune parole chiave nel documento PMA e questo può aver portato all'esclusione di dispositivi destinati alla pediatria, con documentazione che non utilizza quei termini di ricerca. Nonostante queste limitazioni, i risultati complessivi sono coerenti con altri studi sulla mancanza di dispositivi ad alto rischio con indicazioni pediatriche, che identificano ad esempio solo 22 dispositivi tra tutte le PMA e le HDE approvate dal 2008 al 2011, e solo 1 di questi, rivolto a bambini con meno di 18 anni.

I dispositivi medici pediatrici sono strumenti importanti per la diagnosi e la cura ma per alcune malattie i bambini non hanno alcun dispositivo dedicato oppure hanno dispositivi inadeguati o indicati per adulti, modificati e utilizzati off-label, con pochi o nessun dato di sicurezza o efficacia per uso pediatrico. Lo studio di Lee e collaboratori ha quantificato il divario esistente tra i dispositivi medici a più alto rischio con PMA per l'uso pediatrico, rispetto a quelli approvati per la popolazione adulta. L'analisi ha evidenziato come punti chiave la necessità di una guida chiara sull'etichettatura dei dispositivi medici pediatrici, la ridefinizione delle fasce di età pediatrica, la modernizzazione della banca dati della FDA in formati più accessibili e strutturati, indicando gli ambiti clinici dove è più necessario accelerare l'innovazione dei dispositivi medici pediatrici.

Parole chiave: dispositivo medico, approvazione pre-market, uso pediatrico

Conflitto d'interesse: nessuno

Riferimento bibliografico: Lee SJ et al. Quantification of US Food and Drug Administration Premarket Approval Statements for High-Risk Medical Devices with Pediatric Age Indications. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6): e2112562. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12562.

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

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.ssa Raffaella Belvedere (Università di Salerno) Dott. Emiliano Cappello (Università di Pisa) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof.ssa Cristina Luceri (Università di Firenze) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) 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; 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 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), 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
