



Newsletter numero 311 del 15.12.2021

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

- Vaccino Covid-19 mRNA-1273 in pazienti in chemioterapia, immunoterapia o chemioimmunoterapia per tumori solidi: studio clinico, prospettico, multicentrico di non-inferiorità
- Associazione tra sesso ed efficacia dell'immunoterapia con inibitori del checkpoint immunitario per i pazienti con melanoma
- La combinazione di anticorpi "REGEN-COV" (Casirivimab-Imdevimab) nei pazienti ambulatoriali con Covid-19
- Confronto tra edoxaban e gli antagonisti della vitamina K nella fibrillazione atriale dopo sostituzione della valvola aortica trans-catetere: risultati dello studio ENVISAGE-TAVI AF
- Papillomavirus umano in Italia: analisi di coorte retrospettiva ed effetto preliminare della vaccinazione da dati reali

Vaccino Covid-19 mRNA-1273 in pazienti in chemioterapia, immunoterapia o chemioimmunoterapia per tumori solidi: studio clinico, prospettico, multicentrico di non-inferiorità*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

I pazienti affetti da malattie neoplastiche hanno un rischio maggiore di complicanze da infezione da Sars-Cov-2. L'immunizzazione anti Covid-19 è, dunque, fortemente raccomandata anche se le evidenze relative all'immunogenicità e alla tollerabilità dei vaccini oggi disponibili, utilizzati in soggetti con tumori solidi e in trattamento con chemio- immunoterapici sono ancora in via di definizione.

A tale scopo, dunque, è stato condotto uno studio clinico prospettico, multicentrico e di non-inferiorità con lo scopo di valutare l'impatto della chemio-immunoterapia sulla risposta immunitaria e sulla tollerabilità del vaccino ad mRNA-1273 anti Covid-19.

Lo studio, multicentrico, è stato condotto in Olanda presso 3 centri. In particolare, tale studio ha arruolato soggetti di età ≥ 18 anni con aspettativa di vita superiore a 12 mesi; i soggetti sono stati distribuiti in quattro coorti: soggetti non affetti da cancro (gruppo di controllo; coorte A), pazienti con tumori solidi trattati con immunoterapici (definiti come anticorpi monoclonali anti PD-1 o PD-L1; coorte B), con chemioterapici (coorte C) o con chemioimmunoterapia (coorte D). Come da protocollo, i soggetti della coorte B e D avevano ricevuto l'ultima somministrazione della terapia antineoplastica nei tre mesi precedenti, mentre i pazienti delle coorti C e D nelle quattro settimane prima della vaccinazione. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti con pregressa o infezione in atto da Sars-Cov-2. Come da protocollo, è stato precluso l'utilizzo di farmaci immunosoppressori all'arruolamento, quali i glucocorticoidi o l'utilizzo di più di 10 mg di prednisone o principi attivi simili; è stato consentito esclusivamente l'utilizzo in acuto (per un massimo di 5 giorni) di glucocorticoidi come terapia adiuvante alla chemioterapia. I soggetti hanno ricevuto la I e la II dose del vaccino mRNA-1273 a distanza di 28 giorni l'una dall'altra. Al basale, ovvero poco prima di ricevere la I dose, e successivamente dopo 28 giorni, quindi subito dopo la II somministrazione del vaccino, sono stati raccolti campioni ematici per la verifica della conta totale delle cellule, la biochimica e il titolo anticorpale IgG specifico per la proteina spike del Sars-Cov-2. In aggiunta, sempre al 28esimo giorno si è provveduto alla raccolta di campioni ematici per misurare il titolo anticorpale degli anticorpi neutralizzanti contro il Sars-Cov-2. I campioni di cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) sono stati raccolti al basale, al 28esimo giorno e 6 mesi dopo la II dose di vaccino. Il limite inferiore degli anticorpi neutralizzanti (binding antibody units -BAU) è stato fissato a 0,1 BAU/mL e un titolo anticorpale superiore a 10 BAU/mL è stato considerato positivo. Inoltre, gli anticorpi neutralizzanti contro la variante D614G del SARS-CoV-2 sono stati misurati mediante il test di neutralizzazione a placche (PRNT) in tutti i soggetti con un titolo anticorpale compreso tra 10 e 500 BAU/mL. Le PBMC sono state isolate nelle 24 ore dalla raccolta e sono state misurate le cellule T Sars-Cov-2 spike-specifiche. Relativamente all'analisi degli eventi avversi, poco prima di ogni singola dose di vaccino è stato somministrato un questionario giornaliero per i successivi 7 giorni dall'inoculazione. Sono stati analizzati gli eventi avversi gravi nella prima settimana dopo ogni somministrazione, allo stesso modo sono stati raccolti eventi avversi immuno-correlati nelle coorti B e D fino a 28 giorni dopo la II dose e gli eventi avversi di speciale interesse. Attraverso un questionario trimestrale sono state raccolte, inoltre, informazioni relative alla incidenza e alla gravità di eventuali infezioni da Sars-Cov-2. L'esito primario è stato definito come lo sviluppo di anticorpi anti-SARS-CoV-2 misurati a 28 giorni dopo la II dose in soggetti con anamnesi negativa per pregressa infezione. I soggetti arruolati sono stati quindi classificati come responsivi al vaccino o non responsivi sulla base della sierconversione, definita come la presenza o assenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2. Esiti secondari sono stati la valutazione del titolo anticorpale prima della II dose al fine di analizzare la risposta iniziale e quella a 6 e a 12 mesi dopo la seconda somministrazione del vaccino per verificare la durata della risposta anticorpale e l'analisi quantitativa delle cellule T spike-specifiche al basale, a 28 giorni e a 6 mesi dalla seconda dose. La risposta delle cellule T spike-specifiche è stata definita come l'aumento di due volte o maggiore del numero delle Spot Forming Cells (SFCs; tramite metodiche di Elispot) dopo la vaccinazione rispetto al basale e 50 o più SFCs per 10⁶ PBMC post-vaccinazione. Tra gli esiti

secondari è stata valutata anche la tollerabilità. Il titolo degli anticorpi neutralizzanti è stato misurato a 28 giorni dalla II dose. Per l'esito primario, il protocollo ha previsto un disegno di non-inferiorità con un margine fissato al 10%. Per la potenza statistica, gli autori hanno ipotizzato una risposta pari al 90% per le coorti A e B e del 60% per le restanti C e D. Ipotizzando nessuna differenza reale tra le coorti A e B, 112 pazienti in entrambe sono risultati sufficienti per raggiungere una potenza dell'80% con un intervallo di confidenza al 95%. Per le coorti C e D è stata ipotizzata una differenza a favore della coorte A del 30% a cui è stato aggiunto un margine di non inferiorità del 10% per un totale di 40% che ha determinato una numerosità campionaria pari a 205 partecipanti nelle coorti A, C e D. Per compensare pazienti non valutabili, ad esempio quelli con un titolo anticorpale anti SARS-CoV-2 al basale, gli autori hanno deciso di aumentare del 20% la numerosità campionaria. Pertanto, lo studio ha previsto l'arruolamento di 246 soggetti per le coorti A, C e D e 135 per la coorte B. Al fine di confrontare la percentuale di risposta nelle coorti B, C e D rispetto alla coorte A è stato utilizzato il test delta-fixed modificato. L'esito primario è stato analizzato sulla popolazione per-protocol, ovvero i soggetti che hanno ricevuto le due dosi previste e per i quali era disponibile la misurazione del titolo anticorpale al 28 esimo giorno dalla II dose. Non sono stati inclusi i soggetti con un titolo anticorpale positivo anti-SARS-CoV-2 (>10 BAU/mL) al basale. È stata poi effettuata un'analisi post-hoc in cui sono stati definiti i pazienti con risposta adeguata o sub-ottimale sulla base del valore della concentrazione del titolo anticorpale dopo 28 giorni dalla I e II dose. In particolare, l'associazione tra la concentrazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 e il titolo di quelli neutralizzanti ha dato la possibilità di definire la soglia di 300 BAU/mL per categorizzare i soggetti responsivi in "adeguatamente-responsivi" (>300 BAU/mL) o "sub-ottimali" (>10 BAU/mL but ≤300 BAU/mL). La soglia di 300 BAU/mL è stata definita sulla base di un PNRT di 40 che è considerato minimamente protettivo. È stata, inoltre, analizzata l'associazione tra il titolo anticorpale anti-SARS-CoV-2 e la conta dei linfociti e neutrofilo al giorno 1, 2 dopo la vaccinazione e nei 28 giorni successivi, il tempo esatto tra la più recente somministrazione di un trattamento farmacologico sistemico prima della prima vaccinazione per paziente e l'uso di farmaci immunosoppressori. Gli eventi avversi sono stati analizzati nei soggetti che hanno ricevuto almeno la prima dose del vaccino mRNA-1273 e che non avevano anticorpi anti-SARS-CoV-2 al basale. Sono stati arruolati 791 soggetti. Il follow-up mediano è stato di 122 giorni (IQR 118–128). Per l'analisi dell'esito primario, sono risultati valutabili 743 pazienti: 240 nella coorte A e 131 nella coorte B, 229 nella coorte C e 143 nella coorte D. I pazienti affetti da cancro a carico dell'apparato respiratorio sono risultati quelli più frequenti, seguiti da soggetti con cancro della mammella, del tratto gastrointestinale e della cute. La maggior parte dei soggetti era in stato avanzato di malattia. Nivolumab e pembrolizumab sono risultati gli immunoterapici più frequentemente utilizzati. Relativamente ai soggetti trattati con chemioterapici, il 17% della coorte C è risultato anche in trattamento chemioradioterapia. In 240 soggetti della coorte A (100%), in 130 della coorte B (99%), in 223 della coorte C (97%) e in 143 della coorte D (100%) è stata riscontrata a 28 giorni dopo la II dose una concentrazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2 maggiore di 10 BAU/mL. Dall'analisi non è emersa una non-inferiorità per le coorti B, C e D confrontate con la coorte A. La concentrazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2 è risultata aumentata in tutti i soggetti dopo la II dose. La risposta delle cellule T spike-specifica è stata riscontrata in 25 soggetti dei 36 selezionati della coorte A (69%; 95% CI 52 to 84), in 30 dei 45 della coorte B (67%; 51 to 80), in 52 dei 79 della coorte C (66%; 54 to 76) e in 27 dei soggetti selezionati della coorte D (53%; 38 to 67). Dopo 28 giorni dalla seconda dose, sono risultati "adeguatamente-responsivi" 239/240 soggetti della coorte A (>99%; 95% CI 98 to >99%), 122/131 della coorte B (93%; 87 to 97), 192/229 della coorte C (84%; 78 to 88) e 127/143 della coorte D (89%; 82 to 93). Nei soggetti con cancro, 9/131 trattati con immunoterapici, 37/229 trattati con chemioterapici e 16/143 in terapia con chemio-immunoterapici sono risultati "sub-ottimali" o non-responsivi. Dopo 28 giorni dalla I dose, 159 soggetti (66%; 95% CI 60 to 72) su 241 nella coorte A, 49 (37%; 29 to 46) su 132 nella coorte B, 76 (32%; 27 to 39) su 234 nella coorte C e 52 (33%; 26 to 41) su 156 pazienti nella coorte D hanno mostrato una risposta adeguata. I risultati dell'analisi post-hoc su tali sottogruppi di pazienti ha mostrato una risposta da cellule T spike-specifiche in 3/7 soggetti non responsivi (43%; 95% CI 10 to 82), in 26/55 soggetti con risposta sub-ottimale (47%; 34 to 61) e in 105/149 soggetti con risposta adeguata (70%; 62 to 78). Relativamente alla valutazione della tollerabilità, sono stati analizzati eventi avversi in 761 su 791 soggetti partecipanti che hanno ricevuto la I dose e in 750 dei 785 che sono stati

immunizzati con la seconda somministrazione del vaccino. In tutte le coorti, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi sistemici (senso di fatica, febbre, brividi, cefalea, mialgia, artralgia e nausea) hanno mostrato un aumento 7 giorni dopo la II dose rispetto allo stesso tempo di osservazione, ma dopo la I. In generale, a prescindere dalla dose, se I o II, il senso di affaticamento è risultato l'evento avverso più frequentemente riportato. Dolore in sede di inoculo è stato l'evento avverso più frequentemente riportato tra quelli non sistemici. A tal riguardo, dolore in sede di vaccinazione è stato più frequentemente riportato dopo la I dose, mentre eritema e indurimento dopo entrambe le somministrazioni. Inoltre, sono stati riportati in totale 16 eventi avversi gravi (di grado 3 o superiore), di cui 4 potenzialmente correlati al vaccino. Tali eventi avversi gravi hanno incluso febbre, diarrea e neutropenia febbrile. Inoltre, il decesso è stato osservato per 10 pazienti (8 dei quali per progressione della malattia, uno per polmonite e uno per leucemia secondaria). Nessuno dei decessi, pertanto, è stato correlato al vaccino. Relativamente agli eventi avversi di speciale interesse, sono stati osservati eventi tromboembolici in 5 pazienti, infarto del miocardio in due soggetti, un caso di convulsione e uno di eritema multiforme dopo la I dose. Quest'ultimo, l'eritema multiforme, è poi progredito in sindrome di Stevens-Johnson dopo la II dose trattata con successo con dosi elevate di glucocorticoidi. I casi di tromboembolismo e la sindrome di Stevens-Johnson sono stati considerati correlati al vaccino. Infine, per quanto riguarda l'analisi degli eventi avversi immuno-correlati, sono stati riportati in 6/137 pazienti in terapia con immunoterapici e in 7/163 trattati con chemioterapia. La maggior parte di tali eventi avversi è risultato di grado lieve anche se un soggetto è deceduto per polmonite, un altro ha invece sviluppato insufficienza surrenalica e un altro ancora trombocitopenia, entrambi gli eventi di grado 3.

In conclusione, i risultati del presente studio hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti affetti da cancro e in terapia con immunoterapici, chemioterapici o immunochemioterapia, sviluppano una adeguata risposta anticorpale alla immunizzazione anti-COVID-19 con vaccino mRNA-1273. Inoltre, il vaccino ha mostrato un discreto profilo di tollerabilità anche in questa sottopopolazione. Probabilmente, i pazienti con una risposta non adeguata potrebbero beneficiare della III dose di vaccino.

Riferimenti bibliografici: Oosting SF, van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, Fehrmann RSN, van Binnendijk RS, Dingemans AC, Smit EF, Hiltermann TJN, den Hartog G, Jalving M, Westphal TT, Bhattacharya A, van der Heiden M, Rimmelzwaan GF, Kvistborg P, Blank CU, Koopmans MPG, Huckriede ALW, van Els CACM, Rots NY, van Baarle D, Haanen JBAG, de Vries EGE. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1681-1691. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00574-X. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767759; PMCID: PMC8577843.

Conflitto di interessi: alcuni autori dichiarano conflitti di interesse

Parole chiave: COVID-19, mRNA-1273, vaccination, tumori solidi, immunoterapia, chemioterapia, immunogenicità, sicurezza.

Associazione tra sesso ed efficacia dell'immunoterapia con inibitori del checkpoint immunitario per i pazienti con melanoma

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) hanno rivoluzionato il trattamento del melanoma avanzato, di cui rappresentano la terapia standard. Ipilimumab (inibitore dell'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici, CTLA-4), pembrolizumab e nivolumab (inibitori della proteina 1 della morte cellulare programmata, PD-1) sono attualmente le terapie approvate dalla FDA. Agendo su diversi step diversi del pathway di risposta delle cellule T, l'inibitore CTLA-4 e l'inibitore PD-1 potrebbero generare un effetto sinergico se usati in combinazione, migliorando la prognosi del melanoma metastatico. Tuttavia, la terapia combinata è associata ad un'elevata tossicità e il tasso complessivo di risposta degli ICI rimane basso tra il 30% e il 40%. Pertanto, un'ottima strategia per ottimizzare e personalizzare l'immunoterapia sarebbe identificare fattori o biomarcatori (ad esempio, sesso ed età) associati alle risposte ai farmaci. Nello specifico, è

noto che l'incidenza del melanoma varia tra donne e uomini in base all'età: sebbene il melanoma sembra essere prevalente negli uomini ultracinquantenni, le donne rappresentano il 60% dei pazienti con melanoma di età inferiore ai 50 anni. L'incidenza di melanoma relativamente più bassa tra le donne in post-menopausa e più elevata tra le donne in età fertile suggerisce che gli ormoni sessuali, come gli estrogeni, possono svolgere un ruolo nello sviluppo del melanoma. Oltretutto, nelle donne si osserva una più rapida eliminazione degli agenti patogeni e una maggiore efficacia del vaccino e una maggiore suscettibilità (4 volte in più) alle malattie autoimmuni rispetto agli uomini.

Il presente studio osservazionale basato sulla popolazione ha lo scopo di valutare se l'efficacia dell'immunoterapia con ICI, sia nivolumab+ipilimumab sia pembrolizumab o nivolumab, nel melanoma metastatico varia in base al sesso.

Lo studio di coorte è stato condotto utilizzando la fonte dati *SEER-Medicare*, una rete di banche dati collegate tramite un codice identificativo paziente che include dati clinici da registri dei tumori basati sulla popolazione e record di visite mediche di coloro che hanno un'assicurazione sanitaria. A partire dal 2017, il programma SEER copriva circa il 35% della popolazione degli Stati Uniti, con un tasso di convalida dei casi del 98%.

Da *SEER-Medicare* sono stati identificati i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di melanoma (ICD-9: codici 172,0 - 172,9; *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10*: codici C43,0 - C43,9) nel periodo 1° gennaio 1991 - 31 dicembre 2015. Sono stati esclusi coloro che hanno ricevuto una diagnosi post-mortem, che erano inclusi in altri programmi sanitari o che non avevano copertura assicurativa Medicare Parte A o B durante il periodo di studio. Utilizzando i dati amministrativi, la coorte è stata ulteriormente ristretta ai pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di nivolumab, pembrolizumab o della terapia combinata nivolumab più ipilimumab. La diversa disponibilità dei record delle prescrizioni rifletteva le date di immissione in commercio da parte della FDA.

Per ogni paziente l'esposizione principale è stata definita come l'ultimo ICI somministrato, in base al quale i pazienti sono stati monitorati dalla data di prima prescrizione fino al decesso o all'ultima data disponibile. Dai dati era emerso che tutti i pazienti in terapia combinata nivolumab+ipilimumab avevano ricevuto in precedenza ipilimumab, mentre solo il 30% dei pazienti in trattamento con un anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) era stato esposto a ipilimumab. Pertanto al fine di ridurre il potenziale confondimento relativo alla differente esposizione pregressa tra i due gruppi in trattamento, la coorte di pazienti è stata classificata in tre sottogruppi: in terapia con anti-PD-1 senza uso pregresso di ipilimumab, in terapia con anti-PD-1 con precedente esposizione a ipilimumab, in terapia combinata con pregresso uso di ipilimumab. Dal file *Patient Entitlement and Diagnosis Summary* del programma *SEER* e dai registri amministrativi di *Medicare* sono state identificate le seguenti variabili, in base alle quali sono state corrette le analisi principali: sesso, età alla diagnosi e *index date* (data di inizio dell'ultimo ICI somministrato), anno di diagnosi, regione di residenza SEER, stadio del cancro alla diagnosi, diagnosi di malattia autoimmune, sequenziamento del tumore e storia di radioterapia o chirurgia. È stato applicato il *Charlson Comorbidity Index (modificato da Warren et al)* al fine di quantificare la gravità delle comorbidità preesistenti.

L'esito primario dello studio era la sopravvivenza complessiva (*overall median survival*), definita come il tempo dalla data indice fino al decesso per qualsiasi causa, considerando troncati (*censored*) i pazienti non deceduti alla fine dello studio (31 dicembre 2017). Per calcolare l'efficacia (espressa come *Hazard Ratio*, HR) di un trattamento rispetto ad un altro tra i sessi, il sottogruppo "pregresso uso di ipilimumab" è stato definito come gruppo di riferimento.

Su un totale di 1.369 pazienti selezionati con diagnosi di melanoma, l'87,9% (n= 1.204) era in trattamento con un anti-PD-1 e il 12,5% (n= 165) in terapia combinata. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei maschi (n= 982, 71,7%) e delle femmine (n= 387, 28,3%) erano simili tra i due gruppi, eccetto che per la prevalenza di malattia autoimmune, diagnosticata più frequentemente tra le femmine (10,0% vs. 17,3%, rispettivamente). La percentuale dei decessi era simile tra i maschi e le femmine in trattamento con un anti-PD-1, a prescindere dalla pregressa esposizione a ipilimumab [uso pregresso di ipilimumab: 39,8% (45/113) tra le femmine e 41% (102/249) tra i maschi; non uso pregresso di ipilimumab: 40,6% (95/234) tra

le femmine e 45,1% (274/608) tra i maschi]. Al contrario, per i pazienti in trattamento con la terapia combinata nivolumab più ipilimumab la percentuale dei decessi era più alta tra le donne (65%; 26/40) che tra gli uomini (40%, 50/125).

La sopravvivenza mediana complessiva a due anni di follow-up non è stata raggiunta per nessuno dei due sessi nell'intera coorte di pazienti e senza differenza tra i sessi.

Quando sono state eseguite le analisi di sopravvivenza all'interno dei tre sottogruppi predefiniti, la sopravvivenza mediana (a 10,2 mesi; 95% CI, 4,6-23,9) è stata raggiunta per le donne che ricevevano la terapia combinata, mentre il 60% degli uomini in terapia combinata (75/125) è sopravvissuto alla fine del periodo di follow-up. Oltre il 50% dei pazienti in trattamento con un anti-PD-1, senza differenze tra i due sessi, è sopravvissuto alla fine del periodo di studio, indipendentemente dalla pregressa esposizione a ipilimumab (56,2%, 473 tra gli 842 pazienti senza storia di ipilimumab; 59,4%, 215 tra i 362 pazienti con storia di ipilimumab).

Differenze significative sono emerse invece dalle analisi sulla modificazione dell'effetto dovuta al sesso ($Wald \chi^2 = 9,48$; $P \text{ value} = 0,009$). Tra le donne precedentemente esposte a ipilimumab, quelle in terapia combinata presentavano un rischio di mortalità 2,82 volte maggiore rispetto a quelle in terapia con un anti-PD-1 (IC 95%: 1,73-4,60), mentre per gli uomini non sono emerse differenze significative tra le due terapie, a prescindere dal precedente uso di ipilimumab. Inoltre, rispetto ai maschi, le femmine in terapia combinata presentavano un rischio 2,06 volte maggiore (IC 95%: 1,28-3,32; $P \text{ value} = 0,003$) di mortalità complessiva, dopo correzione delle analisi per età all'*index date*, indice di comorbidità, stadio del cancro e diagnosi di malattia autoimmune. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra femmine e maschi in trattamento con un anti-PD-1 e con pregressa esposizione a ipilimumab (HR: 0,97, IC 95%: 0,68-1,38; $P \text{ value} = 0,85$) o senza (HR: 0,85; 0,67-1,07; $P \text{ value} = 0,16$).

I risultati dello studio hanno mostrato che nei pazienti con melanoma avanzato la terapia combinata nivolumab+ipilimumab sembra associata ad un rischio raddoppiato di mortalità per le donne rispetto agli uomini e di oltre il doppio rispetto alla terapia con un anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) tra le donne precedente trattate con ipilimumab. Pertanto, in queste donne potrebbe essere preferibile il trattamento con un anti-PD-1 invece che con due, mentre per gli uomini non è chiaro quale trattamento sia preferibile.

Gli autori sottolineano che sebbene questi dati, in linea con quelli della letteratura, forniscano evidenze robuste che l'immunoterapia potrebbe non essere efficace sul melanoma per le donne così come lo è per gli uomini a causa di differenze biologiche tra i due sessi, non si può escludere la possibilità che altre cause, anche legate ai comportamenti, come il fumo, l'attività all'aperto, l'utilizzo delle risorse sanitarie, influenzino i risultati del trattamento.

Conflitto di interesse: Un autore ha dichiarato di essere dipendente di Eisai US, in particolare in campo neurologico, e di non avere alcuna responsabilità per i prodotti oncologici, un autore ha dichiarato di aver ricevuto onorari da Eisai e Pfizer, non inerenti a questa ricerca. Gli altri autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

Parole chiave: inibitori del checkpoint immunitario, melanoma avanzato, differenze di sesso, studio di coorte.

Riferimento bibliografico

Jang SR, et al. Association between sex and immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with melanoma. JAMA Network Open. 2021;4(12):e2136823. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36823

La combinazione di anticorpi "REGEN-COV" (Casirivimab-Imdevimab) nei pazienti ambulatoriali con Covid-19

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

La malattia da Covid-19 ha infettato più di 230 milioni di persone e ha causato circa 4,7 milioni di decessi a livello mondiale. Sebbene la maggior parte dei pazienti con questa malattia riceva

cure ambulatoriali, in alcuni pazienti si sviluppa una forma più grave che può portare all'ospedalizzazione o alla morte.

Sono stati studiati diversi agenti terapeutici sperimentali, tra cui REGEN-COV (Casirivimab-Imdevimab), disponibili previa autorizzazione all'uso di emergenza ma, ad oggi, sono presenti pochi dati clinici per supportare il loro ampio utilizzo e non c'è nessun trattamento approvato al fine di ridurre il rischio di ospedalizzazione o morte tra i pazienti con Covid-19 da lieve a moderato. Oltre a questo bisogno, c'è la necessità che gli agenti terapeutici rimangano efficaci contro le varianti emergenti del virus.

Studi in vitro hanno mostrato che questo cocktail di anticorpi mantiene l'attività contro le varianti attuali di interesse, tra cui: alfa, epsilon, delta e varianti contenenti E484K come: beta, gamma, iota. Nella parte 1-2 di questo studio adattivo di fase I-III multicentrico, REGEN-COV è stato efficace nei pazienti ambulatoriali sintomatici, nei quali ha ridotto la carica virale di SARS-CoV-2 e la necessità di cure mediche relative al Covid-19.

Dopo i primi risultati incoraggianti ottenuti nella parte 1-2, in questa porzione di studio di fase I-III multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, è stato intrapreso uno screening ad alto rendimento per monitorare un cocktail di anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 contro epitopi distinti e non sovrapposti sulla proteina virale Spike.

Tutti i pazienti sono stati valutati al basale per gli anticorpi IgA e IgG anti-SARS-CoV-2, e sono stati classificati per le analisi come anticorpi sierici negativi (se tutti i risultati dei test disponibili erano negativi), anticorpi sierici positivi (se qualsiasi risultato del test disponibile era positivo) o altro (risultati inconcludenti o sconosciuti).

La parte di fase 3 di questo studio ha coinvolto pazienti ambulatoriali con Covid-19, confermato da non più di 72 ore prima della randomizzazione con l'insorgenza di qualsiasi sintomo, determinato dallo sperimentatore distribuendo i partecipanti nella coorte 1 (pazienti di età \geq 18 anni), nella coorte 2 (età $<$ 18 anni) e nella coorte 3 (donne in gravidanza alla randomizzazione).

Inizialmente, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1:1 a ricevere REGEN-COV per via endovenosa alla dose di 2400 mg (1200 mg ciascuno di casirivimab e imdevimab) o 8000 mg (4000 mg di ciascun anticorpo) oppure placebo per via endovenosa. I risultati della parte 1-2 dello studio hanno mostrato che le dosi da 2400 mg e 8000 mg hanno un'efficacia antivirale simile e la maggior parte degli eventi clinici si è verificata in pazienti ad alto rischio. Il protocollo è stato emendato una prima volta il 14 novembre 2020, in modo che i pazienti successivamente arruolati avessero almeno un fattore di rischio per Covid-19 grave e fossero assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a ricevere REGEN-COV per via endovenosa alla dose di 1200 mg (600 mg di ciascun anticorpo) o 2400 mg (1200 mg di ciascun anticorpo) oppure placebo per via endovenosa. Il secondo emendamento, del 25 febbraio 2021, ha accolto una raccomandazione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati e della sicurezza per cui i pazienti non sono stati più assegnati in modo casuale a ricevere il placebo.

L'analisi di efficacia primaria di fase 3 presentata ha coinvolto i pazienti della coorte 1 assegnati a ricevere 2400 mg o 1200 mg di REGEN-COV, con i loro gruppi placebo simultanei che fungevano da controllo; il processo che coinvolge le coorti 2 e 3 è tutt'ora in corso.

Al basale (giorno 1), è stato somministrato per via endovenosa REGEN-COV (diluito in soluzione salina normale) oppure una soluzione salina placebo. L'endpoint primario stabilito è stato identificato nell'analisi della percentuale di pazienti con almeno un ricovero ospedaliero correlato a Covid-19 o morte per qualsiasi causa fino al giorno 29. Gli endpoint clinici secondari erano la percentuale di pazienti con almeno un ricovero ospedaliero correlato a Covid-19, o ricovero ospedaliero/decesso per qualsiasi causa dal giorno 4 al giorno 29 e il tempo alla risoluzione dei sintomi di Covid-19.

I risultati dello studio riportano che il ricovero ospedaliero o il decesso per qualsiasi causa correlati a Covid-19 sono stati registrati in 18 dei 1355 pazienti nel gruppo di trattamento 2400 mg (1,3%), e in 62 dei 1341 pazienti nel gruppo placebo (4,6%), con una riduzione del rischio relativo del 71,3% (IC95%, da 51,7 a 82,9; $p < 0,001$). Nel gruppo di trattamento a 1200 mg si sono verificati 7 eventi su 736 pazienti (1,0%) a fronte di 24 casi su 748 pazienti nel gruppo placebo (3,2%), il che ha portato ad una riduzione del rischio relativo del 70,4% (IC 95%, da 31,6 a 87,1; $p = 0,002$). Durante il periodo di valutazione dell'efficacia si sono

verificati cinque decessi: uno nel gruppo 2400 mg, l'altro nel gruppo 1200 mg e tre nel gruppo placebo. Diminuzioni simili nell'ospedalizzazione o morte per qualsiasi causa correlate a Covid-19 sono state osservate tra i sottogruppi, inclusi i pazienti che erano positivi agli anticorpi sierici al basale.

La differenza tra i gruppi nella percentuale di pazienti con ospedalizzazione correlata a Covid-19 o morte per qualsiasi causa, è stata osservata a partire dai primi 3 giorni dopo la somministrazione dei farmaci in studio o del placebo. In particolare, i ricoveri o i decessi associati a Covid-19 si sono manifestati in 5 pazienti dei 1351 (0,4%) arruolati nel gruppo REGEN-COV 2400 mg, in 5 dei 735 (0,7%) nel gruppo REGEN-COV 1200 mg e 46 su 1340 (3,4%) pazienti nel gruppo placebo sottoposti a randomizzazione in concomitanza con il gruppo REGEN-COV 2400 mg e 18 dei 748 pazienti (2,4%) nel gruppo placebo sottoposti a randomizzazione in concomitanza con il gruppo REGEN-COV 1200 mg. Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi associati a Covid-19 è stato di 4 giorni più breve in entrambi i gruppi trattati con REGEN-COV rispetto ai gruppi placebo (rispettivamente 10 giorni contro 14 giorni; $p < 0,001$). La risoluzione più rapida dei sintomi di Covid-19 con entrambe le dosi di REGEN-COV era evidente al giorno 3 ed entrambe le dosi di casirivimab-imdevimab erano associate a miglioramenti simili nella risoluzione dei sintomi tra i sottogruppi.

Per quanto riguarda la safety del farmaco, si sono verificati più eventi avversi gravi nel gruppo placebo (4,0%), rispetto ai tre gruppi REGEN-COV (da 1,1 a 1,7%). Gli eventi avversi che hanno provocato la morte del paziente si sono verificati maggiormente nel gruppo placebo (5 su 1843, 0,3%) rispetto ai gruppi REGEN-COV: 1 su 827 pazienti (0,1%) nel gruppo da 1200 mg, 1 su 1849 pazienti ($< 0,1\%$) nel gruppo da 2400 mg e nessuno dei 1012 pazienti nel gruppo da 8000 mg. La maggior parte degli eventi avversi era coerente con le complicanze associate a Covid-19 e la maggior parte non è stata considerata dagli investigatori correlata al farmaco in studio. Le reazioni correlate all'infusione si sono verificate in pochi pazienti: di grado 2 o superiore in nessun paziente nel gruppo placebo, in 2, 1 e 3 pazienti nei gruppi 1200 mg, 2400 mg e 8000 mg, rispettivamente, mentre le reazioni di ipersensibilità sono comparse in 1 paziente nel gruppo placebo e 1 paziente nel gruppo 2400 mg. Un profilo di sicurezza simile è stato osservato tra le dosi di REGEN-COV, senza alcuno squilibrio distinguibile negli eventi di sicurezza.

I risultati di questo studio indicano come il mix di anticorpi casirivimab-imdevimab abbia ridotto il rischio di ospedalizzazione o morte per qualsiasi causa correlata a Covid-19, risolvendo i sintomi e riducendo la carica virale di SARS-CoV-2 più rapidamente rispetto al placebo. REGEN-COV ha dimostrato inoltre di avere un buon profilo di sicurezza nei pazienti con Covid-19.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato nel NEJM.

Riferimenti bibliografici:

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;81:1-12. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108163>.

Confronto tra edoxaban e gli antagonisti della vitamina K nella fibrillazione atriale dopo sostituzione della valvola aortica trans-catetere: risultati dello studio ENVISAGE-TAVI AF

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

La fibrillazione atriale si verifica in circa il 33% dei pazienti che si sottopongono alla sostituzione della valvola aortica trans-catetere (transcatheter aortic-valve replacement, TAVR) e generalmente si raccomanda una terapia anticoagulante orale. Spesso a tale scopo sono frequentemente utilizzati gli anticoagulanti orali non-vitamina K al posto degli antagonisti della vitamina K. Gli effetti delle varie strategie antitrombotiche nel prevenire eventi tromboembolici con la fibrillazione atriale dopo TAVR sono stati ampiamente studiati. Uno studio clinico randomizzato ha mostrato che l'aggiunta di clopidogrel alla terapia anticoagulante orale in

pazienti sottoposti a TAVR ha indotto maggiori complicanze emorragiche. Gli anticoagulanti orali non-vitamina K sono stati prescritti in meno del 33% dei pazienti in tale studio; non vi sono stati confronti tra i due regimi e i farmaci sono stati per lo più assunti prima della TAVR. Edoxaban è un inibitore diretto del fattore Xa che ha mostrato una non inferiorità all'antagonista della vitamina K (warfarin) nella prevenzione dell'ictus e di altri eventi tromboembolici, con una più bassa percentuale di sanguinamento e morte per cause cardiovascolari, in una popolazione generale di pazienti con fibrillazione atriale che erano a rischio tromboembolico moderato/alto. Tuttavia, tale studio non prevedeva l'inclusione di pazienti con TAVR. Un'analisi esplorativa per sottogruppi, che ha coinvolto 191 pazienti con pregresso impianto di una valvola bioprotesica, suggerisce che gli esiti clinici potrebbero essere migliori con edoxaban piuttosto che con warfarin.

Lo scopo dello studio ENVISAGE-TAVI AF (di confronto tra edoxaban e lo standard di cura e relativi effetti sugli esiti clinici in pazienti che hanno subito un impianto di valvola aortica transcateretere-fibrillazione atriale) è quello di comparare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban con quelli degli antagonisti della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale (casi prevalenti o incidenti) dopo esecuzione di TAVR.

Lo studio multinazionale, multicentrico, prospettico, randomizzato, condotto in aperto ma in cieco per l'osservatore, ha arruolato pazienti di età uguale e superiore ai 18 anni con pregressa o nuova insorgenza di fibrillazione atriale durata più di 30 secondi dopo TAVR riuscita per stenosi aortica grave. Una TAVR riuscita è stata definita come posizionamento corretto di una qualsiasi valvola aortica bioprotesica trans-cateretere nella sede anatomica appropriata con prestazione prevista della valvola e senza complicanze peri-procedurali non risolte. Tra i criteri di esclusione vi erano condizioni coesistenti che conferiscono un alto rischio di sanguinamento. Prima delle procedure TAVR, l'utilizzo o il non utilizzo di anticoagulanti orali era a discrezione del medico curante. Per la randomizzazione si è proceduto con la stratificazione in base al posizionamento o non al posizionamento di uno stent coronarico per il quale il paziente ha richiesto un farmaco antiplastrinico e a seconda che il paziente poteva soddisfare i criteri per l'aggiustamento della dose di edoxaban. I pazienti sono stati assegnati a ricevere in modo casuale in un rapporto 1:1 edoxaban o un antagonista della vitamina K (uno dei seguenti farmaci in base alla disponibilità del paese: warfarin, fenprocumone, acenocumarolo o fluindione). La randomizzazione è stata eseguita dopo 12 ore e fino a 7 giorni dalla TAVR.

Il gruppo edoxaban ha ricevuto 60 mg una volta al giorno; una clearance della creatinina da 15 a 50 ml al minuto, un peso corporeo di 60 kg o meno e l'uso di un inibitore della glicoproteina P erano indicazioni per l'adeguamento della dose a 30 mg una volta al giorno.

Il valore target del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) nel gruppo in trattamento con gli antagonisti della vitamina K era compreso tra 2,0 e 3,0 (aggiustato come 1,6 a 2,6 per i pazienti di età ≥ 70 anni in Giappone). Una terapia antiplastrinica specifica in entrambi i gruppi in studio è stata consentita a discrezione del medico curante, inclusa la doppia terapia antiaggregante fino a 3 mesi dopo TAVR o singola terapia antiaggregante a tempo indeterminato. I pazienti sono stati seguiti fino a 3 mesi dopo la randomizzazione e successivamente ogni 6 mesi (minimo 6 mesi fino a 36 mesi).

L'esito primario di efficacia era l'incidenza di eventi avversi, definiti come esito composito di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico, ictus ischemico, evento tromboembolico sistemico, trombosi valvolare o sanguinamento maggiore. L'esito primario di sicurezza era l'incidenza di emorragie maggiori, come sanguinamento clinicamente manifesto associato ad un ridotto livello di emoglobina, trasfusione di sangue, sanguinamento sintomatico in un sito critico o morte. Tra gli esiti secondari vi erano il sanguinamento e i singoli componenti dell'esito primario composito. Tutti gli esiti erano definiti secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

È stato stimato che sarebbero stati necessari 320 eventi in circa 1400 pazienti per dimostrare la non inferiorità di edoxaban rispetto agli antagonisti della vitamina K per l'esito primario con l'80% di potenza dello studio e un livello di significatività bilaterale di 0,05. La non inferiorità era tale se il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per l'hazard ratio non superava 1,38.

Da aprile 2017 a gennaio 2020, sono stati arruolati 1426 pazienti con fibrillazione atriale (casi prevalenti ed incidenti) e con indicazione per l'assunzione di anticoagulanti orali dopo TAVR

riuscita in 173 centri di 14 paesi in 3 continenti. Quasi tutti i pazienti (99%) avevano fibrillazione atriale prima della TAVR. Un totale di 713 pazienti era assegnato al gruppo edoxaban ed un ugual numero al gruppo antagonista della vitamina K. Il tempo medio tra TAVR e randomizzazione era di 66,6 ore nel gruppo edoxaban e 70,2 ore nel gruppo antagonista della vitamina K. L'età media dei pazienti era 82,1 anni e il 47,5% era di sesso femminile. Nel 46,0% (328) dei pazienti vi era l'uso concomitante di antiaggreganti orali prima della randomizzazione nel gruppo edoxaban e nel 50,4% (359) nel gruppo antagonista della vitamina K. All'ingresso nello studio, il 46,4% dell'intero campione di pazienti rientrava nei criteri per l'adeguamento del dosaggio di edoxaban. La durata media del follow-up era 554 giorni nel gruppo edoxaban e 530 giorni nel gruppo antagonista della vitamina K. La percentuale media e mediana del tempo di INR entro l'intervallo terapeutico nel gruppo antagonista della vitamina K era rispettivamente 63,5% e 68,2%. Durante l'intero periodo di studio, 215 pazienti (30,2%) nel gruppo edoxaban sospendevano il trattamento in confronto a 289 pazienti (40,5%) nel gruppo antagonista della vitamina K.

Nell'analisi intention-to-treat, gli eventi avversi (esito primario di efficacia) si sono verificati in 170 pazienti (17,3 per 100 anni-persona) nel gruppo edoxaban e in 157 pazienti (16,5 per 100 anni-persona) nel gruppo antagonista della vitamina K (Hazard Ratio-HR=1,05; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 0,85 a 1,31; margine di non inferiorità 1,38; P=0,01 per la non inferiorità). Il sanguinamento maggiore (esito primario di sicurezza) si è verificato in 98 pazienti (9,7 per 100 anni-persona) nel gruppo edoxaban e in 68 pazienti (7,0 per 100 anni-persona) nel gruppo degli antagonisti della vitamina K (HR=1,40; IC 95% da 1,03 a 1,91; margine di non inferiorità 1,38; P=0,93 per la non inferiorità). La percentuale di emorragia intracranica era di 1,5 per 100 anni-persona nel gruppo edoxaban e 2,1 per 100 anni-persona nel gruppo degli antagonisti della vitamina K; la percentuale di sanguinamento fatale era 1,0 per 100 anni-persona in entrambi i gruppi. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo edoxaban rispetto al gruppo degli antagonisti della vitamina K aveva avuto sanguinamento maggiore gastrointestinale (56 [5,4 per 100 anni-persona] vs 27 [2,7 per 100 anni-persona]; HR=2,03; IC95% da 1,28 a 3,22), nonostante avessero simili incidenze in termini di somministrazione di inibitori di pompa protonica (rispettivamente 71,7% e 69,0%). Un caso di sanguinamento gastrointestinale maggiore è stato fatale nel gruppo edoxaban. Tra i pazienti con sanguinamento gastrointestinale maggiore, 46 su 56 (82%) nel gruppo edoxaban e 26 su 27 (96%) nel gruppo antagonista della vitamina K ha ricevuto inibitori di pompa protonica.

Il decesso per qualsiasi causa si è verificato in 85 pazienti (7,8 per 100 anni-persona) nel gruppo edoxaban e in 93 pazienti (9,1 per 100 anni-persona) nel gruppo degli antagonisti della vitamina K (HR=0,86; IC95% 0,64-1,15). La percentuale di ictus ischemico era rispettivamente di 2,1 per 100 anni-persona e di 2,8 per 100 anni-persona (HR=0,75; IC95% da 0,43 a 1,30). La percentuale di infarto del miocardio era rispettivamente di 1,1 per 100 anni-persona e 0,7 per 100 anni-persona. Eventi sistemici tromboembolici erano rari (0,2 per 100 anni-persona nel gruppo edoxaban e 0,3 per 100 anni-persona nel gruppo antagonista della vitamina K) e non si sono verificati casi di trombosi valvolare. La percentuale di decessi da qualsiasi causa o ictus era 10,0 per 100 anni-persona nel gruppo edoxaban e 11,7 per 100 anni-persona nel gruppo degli antagonisti della vitamina K (HR=0,85; IC95% 0,66-1,11).

Un'analisi esplorativa pre-specificata ha confrontato gli effetti del trattamento con edoxaban e quelli degli antagonisti della vitamina K in pazienti con o senza criteri per l'aggiustamento della dose di edoxaban. La percentuale di eventi avversi era simile nel gruppo edoxaban e nel gruppo antagonista della vitamina K, indipendentemente dal fatto che questi criteri siano stati soddisfatti. Tra i pazienti che erano in linea con tali criteri, la percentuale di sanguinamento maggiore era simile nel gruppo edoxaban e nel gruppo antagonista della vitamina K (rispettivamente 9,7 per 100 persone-anno e 7,9 per 100 anni-persona; HR=1,25; IC95% da 0,80 a 1,97). La percentuale di decessi da qualsiasi causa era 8,1 per 100 anni-persona nel gruppo edoxaban e 12,7 per 100 anni-persona nel gruppo degli antagonisti della vitamina K (HR=0,64; IC95% da 0,43 a 0,96); quella dei decessi da cause non cardiovascolari erano rispettivamente 3,3 per 100 anni-persona e 6,4 per 100 anni-persona (HR=0,52; IC95% da 0,28 a 0,96). Tra i pazienti che non hanno soddisfatto questi criteri, i tassi di sanguinamento maggiore erano 9,7 per 100 anni-persona nel gruppo edoxaban e 6,3 per 100 anni-persona nel gruppo antagonista della vitamina K (HR=1,54; IC95% 1,00-2,35); i tassi di morte per qualsiasi causa erano rispettivamente 7,6 per 100 anni-persona e 6,3 per 100 anni-persona (HR=1,20; IC95% da 0,78 a 1,85).

In conclusione, nello studio ENVISAGE-TAVI AF edoxaban non è risultato inferiore agli antagonisti della vitamina K, in pazienti con fibrillazione atriale (prevalente o incidente) dopo TAVR riuscita, in termini di esito primario composito di efficacia, tenuto conto del limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per l'HR che era inferiore al limite di non inferiorità definito dal protocollo di 1,38. Tuttavia, edoxaban non ha superato il test di non inferiorità per quanto riguarda la percentuale di sanguinamento maggiore, dato principalmente da emorragia gastrointestinale nel gruppo edoxaban. Tra i pazienti che hanno ricevuto una concomitante terapia antiaggregante, edoxaban era associato ad una più alta incidenza di sanguinamento maggiore rispetto agli antagonisti della vitamina K.

Come sottolineato dagli autori, questo studio aveva un disegno in aperto che può aver comportato il rischio di errori di segnalazioni riguardo agli esiti dello studio. La pandemia da coronavirus 2019 ha inciso sul periodo di follow-up nella routine ambulatoriale e può aver portato ad una sottovalutazione dei dati di laboratorio e degli eventi avversi da lievi a moderati. I risultati ottenuti si possono applicare solo ai pazienti con fibrillazione atriale, rischio operatorio intermedio e stenosi aortica sintomatica; pertanto, potrebbero non essere applicabili ai pazienti più giovani a rischio operatorio più basso, pazienti con stenosi aortica asintomatica e quelli sottoposti a concomitante intervento coronarico percutaneo.

Parole chiave: sicurezza, efficacia, edoxaban, antagonisti della vitamina K, fibrillazione atriale, sostituzione della valvola aortica trans-catetere, studio clinico randomizzato

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato dall'azienda farmaceutica Daiichi Sankyo.

Riferimento bibliografico:

Van Mieghem NM, et al; ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2150-2160.

Papillomavirus umano in Italia: analisi di coorte retrospettiva ed effetto preliminare della vaccinazione da dati reali

A cura del Dott. Marco Bonaso e del Dott. Marco Tuccori

Il papillomavirus umano (HPV) è il virus a trasmissione sessuale più comune. Nel 2013-2014, circa il 45% degli uomini e il 40% delle donne di età compresa tra 18 e 59 anni hanno avuto un'infezione genitale da HPV, gran parte della quale è prevenibile con la vaccinazione. Da quando il primo vaccino profilattico contro il papillomavirus umano (HPV) è stato autorizzato nel 2006, il vaccino quadrivalente (che protegge dai tipi di HPV 16 e 18 ad alto rischio e dai tipi 6 e 11 a basso rischio che causano il 90% dei condilomi genitali) o vaccino bivalente (mirato ai tipi di HPV 16 e 18) sono stati inseriti nei programmi nazionali di molti paesi. Il vaccino HPV ha infatti dimostrato un'efficacia vicina al 100% contro i condilomi anogenitali benigni (GW) e contro l'infezione persistente con HPV 16 e 18, che sono responsabili del 70% di tutti i tumori della cervice. Inoltre l'HPV, è stato associato a tumori della vulva, della vagina, dell'ano, del pene, della testa e del collo.

In Italia, la prevenzione primaria delle malattie legate all'HPV è iniziata nel 2008 e il programma di vaccinazione consiste in un servizio attivo e gratuito per tutte le ragazze di 12 anni, esteso dal Ministero della Salute anche ai ragazzi a partire dal 2017. Sebbene in Italia siano stati condotti diversi studi per valutare l'impatto epidemiologico, l'onere economico e il rapporto costo-efficacia delle vaccinazioni delle malattie correlate all'HPV, non sono state condotte analisi specifiche di una coorte prospettica dei dati del mondo reale.

Lo scopo di questo studio è stato pertanto di stimare il rischio di ospedalizzazione nel corso della vita e i costi diretti associati alla malattia correlata al papillomavirus umano (HPV) in Italia. Lo studio ha condotto anche una valutazione preliminare sulla stima dell'effettiva riduzione dei costi attribuibile alla strategia di vaccinazione in Italia.

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo, non randomizzato, basato su pazienti ricoverati tra il 2006 e il 2018 in Italia. Tutti i ricoveri sono stati identificati attraverso gli archivi amministrativi, secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-9 CM) e tenendo conto delle informazioni relative alle dimissioni ospedaliere (SDO) di tutti gli ospedali pubblici e privati accreditati, sia per il regime ordinario che per quello diurno. In particolare, sono stati inclusi i ricoveri relativi a pazienti residenti che presentavano uno dei codici ICD-9-CM come diagnosi primaria o secondaria: verruche genitali (GW); neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN); condiloma acuminato; cancro anale (AC); tumori orofaringei (OC, quali cancro dell'orofaringe e tumori della testa, del viso e del collo) e infine tumori genitali (GC; cancro del pene e cancro della cervice). I dati sono stati stratificati per anno di nascita, anno di ospedalizzazione e ICD-9-CM.

È stato condotto un approfondimento sulle GW e CIN, considerata l'alta incidenza nella popolazione femminile giovane e la breve latenza dopo l'infezione da HPV. Le due rispettive coorti di ragazze sono state divise in 2 gruppi: (a) coorte nata prima del 1996 (non vaccinabile) e (b) coorte nata dopo il 1997 (vaccinabile: prima coorte alla quale è stata offerta la vaccinazione dal 2008 in Italia).

Tenendo conto del numero limitato di anni coperti dai dati nazionali (11 anni per ogni coorte), per poter misurare le probabilità di ricovero e i costi che si verificano in ogni generazione in età diverse fino all'estinzione dell'intera coorte, è stata simulata un'ipotetica coorte di 250.000 ragazzi e ragazze. Su questa coorte è stato assunto che il rischio di ospedalizzazione di una singola generazione ad ogni età corrispondesse al rischio medio stimato su diverse coorti contemporanee. I rischi di ospedalizzazione specifici per malattia per entrambi i gruppi sono stati infine stimati per sesso, anno ed età.

I dati epidemiologici hanno dimostrato che i tassi di ospedalizzazione di CIN, GW e GC sono più frequenti per le donne, con picchi rispettivamente tra 20-27 e 48-58 anni. Un rischio maggiore per gli uomini è stato registrato per tumori orofaringei, con un picco tra i 58 e i 68 anni. Rischi simili per entrambi i sessi sono stati registrati per cancro anale.

Riguardo GW e CIN nelle donne, la coorte vaccinabile ha registrato tassi di ospedalizzazione inferiori per tutte le età comparabili, con una riduzione media del 61% e del 67% tra i 17 e i 21 anni rispettivamente per GW e CIN. Per i costi di ospedalizzazione in Italia è stato stimato un costo totale a vita di € 51,4 milioni, di cui il 67% relativo a OC e GC. Complessivamente il 66% dei costi complessivi di ricovero è associato a malattie delle donne (33,9 milioni di euro), e l'onere economico più rilevante è stato attribuito a tumori genitali per le donne (54% del costo totale di ospedalizzazione delle donne) e tumori orofaringei per gli uomini (58% del costo totale di ospedalizzazione degli uomini). Nel 2017, il SSN italiano ha avuto una spesa media annua di 38,3 milioni di euro per l'acquisizione del vaccino anti-HPV per la strategia vaccinale tra il 2008 e il 2018. Questa analisi stima un risparmio per il SSN italiano di circa 19,7 milioni di euro solo per ricoveri dovuti a GC, CIN e GW (38% del totale costo dell'ospedalizzazione durante la vita e il 51% dell'investimento nella strategia di prevenzione della vaccinazione).

Questo studio rappresenta la prima analisi economica che stima gli effetti delle strategie preventive di vaccinazione anti-HPV in Italia sulla base di dati del mondo reale. Alla luce dei risultati, si può concludere che non vaccinare contro una malattia prevenibile rappresenta un costo. La mancata vaccinazione porta infatti a costi evitabili persistenti a causa di ricoveri e decessi. Gli interventi di prevenzione supportati anche dalla loro logica di rapporto costo-efficacia dovrebbero pertanto essere offerti in modo tempestivo e completo alla popolazione per dimostrare il loro impatto economico positivo.

Parole chiave: papillomavirus umano, dati reali, ospedalizzazione, prevenzione della salute pubblica.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico: Marcellusi, A., Mennini, F. S., Sciattella, P. & Favato, G. Human papillomavirus in Italy: retrospective cohort analysis and preliminary vaccination effect from real-world data. *Eur. J. Health Econ.* 22, 1371–1379 (2021).

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. Marco Bonaso (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; 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 redazione 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 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 con oggetto: CANCELLA.
